THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE-CURIE
- Paris VI -

par

Mohamed Baker FADLALLAH

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Sujet de la thèse :

ÉTUDE STÉRÉOCHIMIQUE ET CINÉTIQUE DE L'HYDROCYANATION CONJUGUÉE DES ÉNONES

Soutenue le 18 février 1983, devant le jury composé de :

MM. J. LEVISALLES — *Président*

P. DIZABO
G. DANA
E. TOROMANOFF
C. AGAMI
— *Examinateurs*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE-CURIE
- Paris VI -

par

Mohamed Baker FADLALLAH

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Sujet de la thèse :

ÉTUDE STÉRÉOCHIMIQUE ET CINÉTIQUE DE L'HYDROCYANATION CONJUGUÉE DES ÉNONES

Soutenue le 18 février 1983, devant le jury composé de :

MM. J. LEVISALLES — *Président*

P. DIZABO
G. DANA
E. TOROMANOFF
C. AGAMI
— *Examinateurs*

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique (ERA n° 127) de l'Université Pierre et Marie Curie sous la direction de Monsieur le Professeur J. LEVISALLES. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

Je tiens à remercier Messieurs G. DANA et P. DIZABO, Professeurs à l'Université Pierre et Marie Curie et Monsieur E. TOROMANOFF, Directeur de Recherches Roussel-Uclaf qui ont bien voulu accepter de juger ce travail.

Monsieur C. AGAMI, Maître de Recherches au C.N.R.S. m'a proposé le sujet de cette thèse et m'a apporté par ses conseils une aide très précieuse pour mener à bien ce travail, je l'en remercie vivement.

Je ne saurais oublier dans mes remerciements :
- Monsieur le Dr. P. CAYZERGUES pour sa collaboration dans la réalisation de l'équation cinétique.
- Madame M. CHAUVIN, Ingénieur au C.N.R.S. pour son soutien amical.
- Monsieur le Dr. L. HAMON pour les fructueuses discussions que nous avons eues ensemble.
- Tous mes amis et camarades du laboratoire qui m'ont permis de travailler dans une ambiance amicale.

S O M M A I R E

INTRODUCTION GENERALE---------- 1

PREMIERE PARTIE : ETUDE STEREOCHIMIQUE

CHAPITRE I : Etude stéréochimique de l'hydrocyanation conjuguée des énones---------- 2

- Hydrocyanation 1-4 de céto-3 Δ^1 stéroïdes et d'octalones apparentées.---------- 3
- Influence du degré de substitution de la double liaison éthylénique sur la stéréochimie de l'hydrocyanation 1-4 de cétones conjuguées.---------- 9

CHAPITRE II : Cyanhydrines α - β éthyléniques---------- 15

II.1. Passage des cyanhydrines aux cyanocétones---------- 17
II.1.1. Stéréochimie des transpositions 1-3---------- 17
II.1.2. Résultats et discussion---------- 19
II.2. Condensation du cyanure de triméthylsilyle sur les énones. Cyanhydrines α - β éthyléniques---------- 23
II.2.1. Données bibliographiques---------- 23
II.2.2. Synthèse des cyanhydrines silylées---------- 26
II.2.3. Stéréochimie de l'addition du cyanure de triméthylsilyle---------- 29
II.2.4. Formation des cyanhydrines---------- 35
Partie expérimentale---------- 38
Conclusion de la première partie---------- 48
Bibliographie---------- 49

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CINETIQUE

I. Introduction---------- 52
I.1. Addition des carbanions---------- 55
I.2. Addition des alcools---------- 56
I.3. Additions des amines---------- 59
I.4. Addition des cuprates---------- 59
I.5. Addition de cyanure---------- 60
I.6. Objectifs du présent travail---------- 62

II. Equation cinétique---------- 63
II.1. Loi de vitesse---------- 63
II.2. Etude de la réaction entre les ions cyanure et ammonium---------- 66
II.3. Examen de l'intervention possible de paires d'ions-- 69
III. Corrélations structure/réactivité---------- 71
III.1. Présence d'un groupe méthyle sur la double liaison éthylénique---------- 72
III.2. Position de la double liaison éthylénique---------- 73
III.3. Méthyles axiaux à proximité de la fonction énone--- 75
III.3.1. Groupe méthyle en γ ---------- 75
III.3.2. Groupe méthyle en α' ---------- 77
III.3.3. Méthyl-3 cyclohexène-2 one et isophorone---------- 77
III.3.4. Testostérone et 19-nortestostérone---------- 79
Partie expérimentale---------- 84
Conclusion de la deuxième partie---------- 89
Bibliographie---------- 90

PREMIERE PARTIE

ETUDE

STEREOCHIMIQUE

INTRODUCTION GENERALE

La réaction d'hydrocyanation conjuguée des énones :

fait partie du groupe général des additions de Michaël : fixation d'un anion carboné (énolate, organométallique, cyanure, etc...) sur une oléfine électrophile. Bien que ces réactions soient abondamment utilisées en synthèse, et cela depuis fort longtemps, leurs aspects stéréochimiques et surtout cinétiques n'ont fait l'objet que d'un faible nombre d'investigations.

Le présent travail, consacré à l'hydrocyanation d'énones en série cyclique, principalement stéroïdique, est divisé en deux parties.

Dans une première partie sont rapportés des résultats qui concernent principalement l'addition 1-4 conduisant à des β-cyanocétones et, dans une moindre mesure, l'addition 1-2 formant des cyanhydrines. Il s'agit là d'études stéréochimiques portant sur la détermination de la structure des produits formés et l'analyse du déroulement de l'addition.

La deuxième partie traite de l'aspect cinétique de cette réaction, elle présente une méthode nouvelle de mesure des constantes de vitesse qui a permis d'étudier l'influence de quelques paramètres structuraux sur la réactivité des énones envers l'ion cyanure.

C H A P I T R E I

ETUDE STEREOCHIMIQUE DE L'HYDROCYANATION CONJUGUEE DES ENONES.

Le présent chapitre est constitué par la copie de deux publications auxquelles ce travail a donné lieu et qui sont parues dans Tetrahedron (1981, 37, 903 et 909). La première décrit d'une part la méthode fondée sur la spectrométrie RMN, qui permet de connaître la configuration de l'atome de carbone, porteur du groupe nitrile dans les β -cyanocétones formées et d'autre part, la comparaison du déroulement stéréochimique de l'hydrocyanation selon qu'elle a lieu en série bicyclique ou stéroïdique. La deuxième publication traite de l'effet de la substitution de la double liaison éthylénique sur la stéréochimie de son hydrocyanation.

Tetrahedron Vol. 37, pp. 903 to 908
Pergamon Press Ltd. 1981 Printed in Great Britain

0040-4020/81 050903-06$02.00/0

STÉRÉOCHIMIE—*LIII*. CONTROLE ORBITALAIRE DE LA STÉRÉOCHIMIE DES RÉACTIONS—*IV*[a]

HYDROCYANATION 1,4 DE CÉTO-3 Δ^1-STEROÏDES ET D'OCTALONES APPARENTÉES

C. AGAMI*, M. FADLALLAH et J. LEVISALLES
Université Paris VI, Laboratoire de Chimie Organique, Equipe de Recherche Associée au CNRS (ERA 127), Tour 45, 4 place Jussieu, Paris 5e, France

(*Received in France* 23 *May* 1980)

Abstract—Hydrocyanation at sites other than ring junctions does not exhibit the same stereoselectivity in the keto-3 Δ^1-steroid series as in analogous bicyclic compounds. Irrespective of the presence or the absence of an angular methyl group, the kinetic product has always an axial cyano group; however a stereoelectronic control of the reverse reaction explains why under thermodynamic conditions, only enones of the decalin series give both axial and equatorial epimers. A conformational analysis based on the conservation of the torsion angle and the maximum overlap of orbitals accounts for these facts.

La réaction d'hydrocyanation 1,4 d'énones permet à la fois de créer, avec d'excellents rendements, une liaison carbone–carbone et d'introduire une fonction très versatile; elle a de ce fait été déjà largement étudiée.[2] En 1962, Nagata *et al.*[3] ont développé deux méthodes de cyanation en milieu aprotique en utilisant dans l'une d'elles une combinaison d'acide cyanhydrique avec un trialkylaluminium et dans l'autre un cyanure de dialkylaluminium. Seul le premier de ces réactifs permet un contrôle cinétique de la réaction et il est donc très intéressant. Il faut cependant noter que l'emploi d'alkylalanes R_3Al et de HCN liquide n'est pas exempt de danger. Cela explique que la méthode, également mise au point par Nagata,[2] consistant à employer KCN en solution DMF–eau, en présence de NH_4Cl, est encore très utilisée; par ailleurs, Nagata[2] considère que ce mode opératoire se fait "sous contrôle essentiellement cinétique".

Le problème de la stéréosélectivité de la réaction est rendu complexe à cause de deux facteurs inhérents à cette condensation: la préférence conformationnelle du groupe CN est très peu marquée ($A = 0{,}2$ kcal. mol^{-1}),[4a] et la réaction peut se faire sous contrôle thermodynamique, cela implique que dans le cas où un seul produit est isolé, il importe de savoir s'il résulte ou non d'un contrôle cinétique.

De surcroît, en dehors du contrôle thermodynamique proprement dit, qui est dû à une rétrohydrocyanation, il faut envisager la possibilité d'une simple épimérisation, par abstraction en milieu basique d'un atome d'hydrogène gémine au groupe cyano.

La cyanation d'énones polycycliques et réputée[2] conduire très stéréosélectivement à des composés où le groupe cyano est axial. En ce qui concerne la cyanation non angulaire, les résultats qui soutiennent cette thèse sont très peu nombreux[2] et, mise à part une réaction décrite par Meyer et Maheshwari,[5] ils présentent le désavantage soit de pouvoir être expliqués par une attaque sur le substrat dans la région de moindre gêne stérique[6,7] soit de conduire à des cyanocétones conformationnellement mobiles.[8]

L'étude stéréochimique rapportée dans ce présent travail porte principalement sur l'importante différence de comportement que nous avons observée entre deux types de substrats très voisins: céto-3 Δ^1 stéroïdes et Δ^1-octalone-3. Dans la partie expérimentale de ce travail, les produits sont nommés selon la nomenclature systématique, mais dans la partie théorique, afin de ne pas en alourdir le texte, ils sont désignés selon une nomenclature plus usuelle. Le réactif d'hydrocyanation utilisé est le cyanure de potassium en solution diméthylformamide-eau.

DÉTERMINATION DES CONFIGURATIONS

Etude des β-cyanocétones en RMN

La configuration axiale ou équatoriale du groupe cyano dans le produit final a été déterminée en généralisant un exemple très démonstratif déjà décrit.[9]

Julia[6] et McLean *et al.*[9] ont en effet rapporté que les deux épimères en C-1 de la cyano-1 cholestanone-3 se différenciaient de la façon suivante: le spectre RMN de l'épimère cyano-1α montre en effet les résonances attendues pour les deux hydrogènes en C-2 et l'hydrogène équatorial en C-1β, alors que celui de l'épimère cyano-1β ne présente qu'un singulet pour ces trois atomes d'hydrogène; ce singulet résulte d'une équivalence remarquable (et fortuite).

Le résultat précédent a été vérifié par RMN à 250 MHz et généralisé avec les cyanocétones décrites dans cet article et le suivant (*cf* partie expérimentale). On retrouve toujours cette moindre différence de déplacement chimique (et même le plus souvent une équivalence totale) lorsque le groupe cyano est équatorial par rapport à l'épimère à groupe cyano axial.

Etude des β-cyanoalcools par RMN

L'attribution de la configuration d'un groupe cyano selon la méthode précédente a été vérifiée, après réduction de la fonction carbonyle de la cyanocétone,

[a]Article précédent dans cette série. Réf. 1

par l'étude du spectre RMN de l'alcool équatorial obtenu.

Les réductions sont effectuées par le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium en excès dans le THF à 30°. La configuration axiale ou equatoriale des alcools formés est déterminée de façon classique[10] par RMN: l'hydrogène gémine à l'hydroxyle apparait sous forme d'un massif plus étalé ($\Gamma = 18 - 25$ Hz) lorsque l'alcool est equatorial par rapport a l'épimère à OH axial ($\Gamma = 6 - 10$ Hz).

La comparaison des cyanoalcools (à OH equatorial) montre un déblindage ($\Delta\delta \sim 0{,}30$ ppm) de l'atome d'hydrogène géminé à OH lorsqu'il est en position 1-3 diaxiale par rapport au groupe cyano.

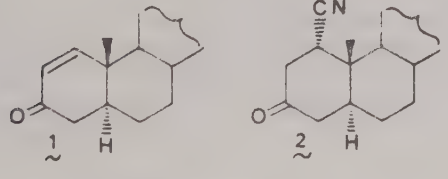
On peut par ailleurs noter que, ainsi que cela avait déjà été observé,[11] l'alcool axial est l'épimère majoritaire dans le cas de la réduction des β-cyanocétones à groupe nitrile axial.

Les deux méthodes de détermination des configurations concordent parfaitement. Ainsi que cela est rapporté dans la partie expérimentale, il faut signaler en outre que dans tous les cas où on a deux cyanocétones épimères, celle qui a le groupe cyano équatorial est moins polaire en chromatographie sur gel de silice que son épimère.

Stéréochimie des hydrocyanations

Afin de pouvoir mettre en évidence les facteurs qui rendent compte de l'hydrocyanation sur un système correspondant a une structure Δ^1-céto-3 stéroïde, quatre cétones conjuguées ont été soumises à cette réaction: la Δ^1-cholestènone-3 elle même; son homologue 19-nor, dépourvu donc de méthyle angulaire, afin d'examiner l'effet stérique éventuel de ce groupe méthyle; la methyl Δ^1-octalone-3, analogue au stéroïde de référence mais sans cycles C et D, pour étudier l'influence des atomes d'hydrogène en C-11; et l'homologue non methylé de l'octalone précédente.

Δ^1-Cholestènone-3. L'hydrocyanation de la Δ^1-cholestènone-3 **1** a déjà été décrite[6,9] comme conduisant uniquement au composé **2** où le groupe cyano occupe une position axiale:



1 **2**

Formules 1

Cette réaction a été répétée dans le présent travail, qui confirme que l'épimère à CN équatorial **3** n'est présent dans le produit réactionnel qu'à l'état de traces.

Afin d'examiner les possibilités d'épimérisation des deux isomères **2** et **3**, le composé **3** a été synthétisé selon la méthode indirecte rapportée par McLean *et al.*[9]

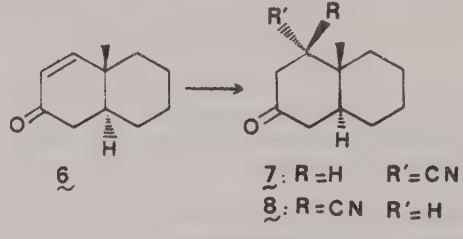
Ces auteurs ont tenté d'observer l'équilibration **2** $\rightleftarrows$ **3**, mais ayant choisi des conditions réactionnelles beaucoup plus basiques (C_2H_5OK dans l'éthanol) que le milieu utilisé pour l'hydrocyanation, ils n'ont observé que la formation de produits parasites (lactames par exemple).

Lorsque les épimères **2** et **3** sont placés dans les mêmes conditions expérimentales que la réaction d'hydrocyanation, il apparait clairement que l'interconversion **2**/**3** n'a pas lieu quel que soit le sens par lequel on l'envisage.

Cependant lorsque les essais d'épimérisation se font en présence de cyanure de potassium marqué à ^{13}C, la cyano-1α cholestanone **2** incorpore du ^{13}CN, comme le montre le spectre de (^{13}C)RMN du produit de la réaction après purification. En revanche, dans les mêmes conditions d'échange isotopique son épimère, la cyano-1β cholestanone **3**, ne subit pas cette incorporation et est retrouvée inchangée après l'essai.

Acétoxy-17β Δ^1-19-norandrostérone. L'hydrocyanation de ce stéroïde **4** conduit, exactement comme dans le cas de la cholestènone **1** à une cyanocétone **5**, où le groupe CN est en position axiale. Ce composé **5** reste inchangé lors des essais d'épimérisation.

Méthyl-9 Δ^1-octalone-3. L'hydrocyanation de l'énone **6** dans des conditions cinétiques (temps de réaction deux minutes) conduit à la cyanocétone où le groupe cyano est axial **7** et à une quantité mineure (12%) de l'autre épimère où le groupe cyano est équatorial **8**.



6 **7**: R=H R'=CN
8: R=CN R'=H

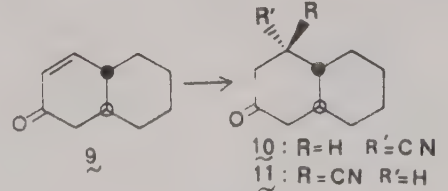
Formules 2

L'épimère cyano-1β devient majoritaire (57%) lorsque l'on adopte des conditions permettant un contrôle thermodynamique (chauffage pendant deux heures).

Chacun de ces deux épimères est placé avec $K^{13}CN$, dans les conditions expérimentales de l'hydrocyanation, il se produit dans les deux cas d'une part une équilibration conduisant à un mélange des deux isomères, et d'autre part, une incorporation de ^{13}CN. L'equilibration est plus rapide à partir de l'épimère axial **7**.

L'utilisation de D_2O et ND_4Cl dans les réactions d'équilibration conduit à des cétones cyanées polydeutériées. L'incorporation de deutérium peut être établie par (^{1}H)RMN mais les spectres ne permettent pas démontrer la présence ou l'absence de deutérium sur l'atome de carbone porteur de la fonction nitrile.

Δ^1-Octalone-3. L'hydrocyanation de la cétone **9** conduit aux deux cyanocétones épimères **10** et **11**, le produit majoritaire est celui où le groupe cyano est axial **10**:



9

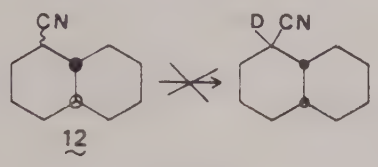
10: R=H R'=CN
11: R=CN R'=H

Formules 3

La cyano-1α décalone-3 **10** soumise aux conditions experimentales de l'hydrocyanation avec $K^{13}CN$, ne subit aucune évolution mais le spectre (^{13}C)RMN du produit montre une incorporation de ^{13}CN en abondance non naturelle.

Essai de deutériation de la cyano-1 décaline

Afin de savoir si le contrôle thermodynamique se fait par la réaction inverse (ce qu'indiquent les expériences precedentes avec $K^{13}CN$) ou s'il peut s'agir d'une epimérisation de la cyanocétone par un arrachement d'hydrogène gemine au groupe cyano, la cyano-décaline **12** a été soumise aux conditions d'hydrocyanation. L'essai d'épimérisation se fait en traitant le nitrile dans les conditions experimentales de l'hydrocyanation avec D_2O et ND_4Cl. Le spectre de masse du produit obtenu ne montre alors aucune incorporation de deutérium:



12

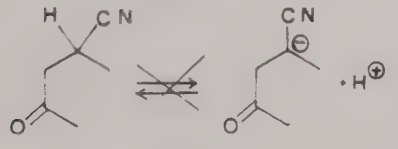
Formules 4

DISCUSSION DES RÉSULTATS

En résume, les réactions d'hydrocyanation conduisent donc à des résultats très différents selon le substrat bicyclique ou stéroïdique envisagé. La cyanation de la cholestenone **1** conduit stereosélectivement à un produit où le groupe cyano est axial et il en va de même pour son homologue 19-nor **4**. Dans les conditions de contrôle thermodynamique l'octalone **6** donne la même quantité des deux cétones cyanees epimères et son homologue non methylé conduit également à un melange des deux cyanocetones.

Nature de la réaction d'épimérisation

L'origine de l'epimérisation d'une cyanocétone s'explique par l'essai de deutériation de la cyano-1 décaline **12**. La non incorporation de deutérium montre que l'eventuelle équilibration des produits de l'hydrocyanation ne saurait provenir d'une epimerisation par arrachement d'un hydrogène gemine au groupe cyano:



Formules 5

Cet hydrogène est peu acide et son arrachement nécessiterait un milieu beaucoup plus basique que celui qui est utilise lors de l'hydrocyanation (KCN et NH_4Cl en milieu DMF-eau). Le pK_a d'un nitrile est en effet relativement eleve (25 pour l'acetonitrile[12]). L'equilibration: cetone β-cyanee à CN equatorial ⇄ cétone α-cyanée à CN axial provient donc d'un contrôle thermodynamique par rétrohydrocyanation.

Influence de l'encombrement stérique

L'identité de résultat lors de l'hydrocyanation des deux énones stéroïdiques **1** et **4** qui a lieu uniquement par la face α implique que cette stéréosélectivité n'est pas la conséquence de l'encombrement stérique sur la face β par le méthyle 19. Cette hypothèse aurait pu en effet expliquer très simplement le cours stérique de cette réaction. En fait, il n'est pas surprenant de la voir infirmée puisqu'il est admis qu'un groupe CN est peu encombrant: sa valeur d'enthalpie libre conformationnelle est faible[4a] et son "rayon" de van der Waals,[13] qui est difficile à évaluer étant donne le caractère anisométrique de cette fonction, est 1,60 Å.

Il faut par ailleurs remarquer que le produit cinétique est toujours l'épimère à CN axial ce qui est en bon accord avec les théories de Toromanoff et Bucourt.[14]

Le fait que les deux séries de substrats, stéroïdiques et décaliniques, présentent la même stéréosélectivite dans l'hydrocyanation cinétique signifie que la présence du groupement méthylène en C-11 sur le cycle C des stéroïdes n'a pas d'influence notable sur le résultat brut de cette réaction.

Réaction de rétrohydrocyanation

Les résultats rapportés précédemment montrent que chaque fois qu'une épimérisation est constatée, il y a incorporation de cyanure marqué dans la réaction témoin.

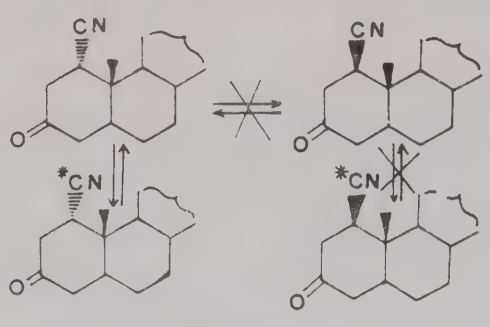
D'autre part, l'interconversion: cyano-1α cholestanone ⇄ cyano-1β cholestanone s'est revelee irréalisable dans les conditions de l'hydrocyanation. Cependant l'utilisation de $K^{13}CN$ montre qu'il y a réversibilité de l'hydrocyanation à partir de l'épimère à groupe cyano axial (*cf* Schéma 1).

Il apparait donc que quelle que soit la série, si le produit cinétique résulte d'une attaque par la face α conduisant à un groupe cyano axial, la série stéroïde se caractérise par l'inexistence de la réaction inverse à partir du dérivé à CN équatorial.

Contrôle stéréoélectronique

Un contrôle stéréoélectronique peut rendre compte de ce phénomène. Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication préliminaire.[15]

Le mécanisme de la réaction de rétrohydrocyanation, comme pour toutes les réactions de rétro-Michaël,[16] est, à cause du principe de microréversibilite, un mécanisme E_1CB. Dans ce processus,



Schema 1

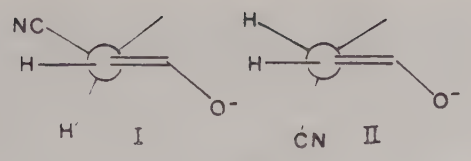


Fig.

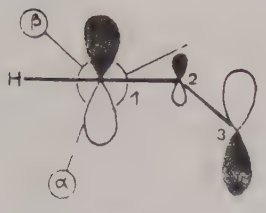


Fig. 2

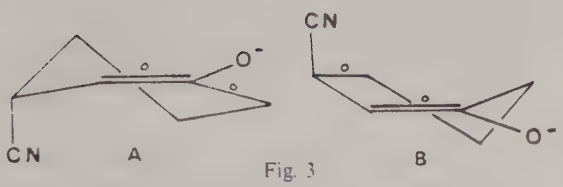


Fig. 3

la première étape (rapide) est l'abstraction d'un proton en β de CN qui conduit à un intermédiaire carbanionique: le groupe CN est éliminé dans la seconde étape (lente).

Lorsque la β-cyanocétone est une cyclohexanone, l'anion énolate, résultant de la première étape de l'élimination, est en conformation demi-chaise dans laquelle le groupe CN peut être soit en position pseudo-équatoriale (I) soit en position pseudo-axiale (II) (Fig. 1). L'anion énolate est plus stable quand il présente la structure (II) où il y a une quasi-orthogonalité entre la liaison C–CN et les orbitales du système oxyvinylique (Fig. 2).

Cette stabilisation s'explique par une hyperconjugaison négative délocalisant les électrons de l'anion énolate vers la liaison C–CN.

Il a été montré en effet[17] sur des carbanions que cette hyperconjugaison est maximale quand le groupe accepteur est parallèle à l'orbitale 2p qui contient le doublet. Ce phénomène résulte de l'interaction stabilisante entre l'orbitale 2p de ce carbanion et la liaison σ^*C–CN qui a la même capacité à accepter ce transfert que la liaison C–CF_3.[18]

De plus, la coplanéité entre l'orbitale p du C_3 dans l'HOMO de l'énolate (Fig. 2) et la liaison C–CN abaisse l'énergie d'activation de la seconde étape[4b] ou se crée une liaison π entre ces orbitales.

Pour atteindre une coplanéité parfaite, il faut passer soit par une conformation pré-1,2-diplanaire (A) pour le CN pseudoaxial, soit pré-1,3-diplanaire (B) pour le CN pseudo-équatorial (Fig. 3) ou selon la représentation[19] par les angles de torsion (Fig. 4):

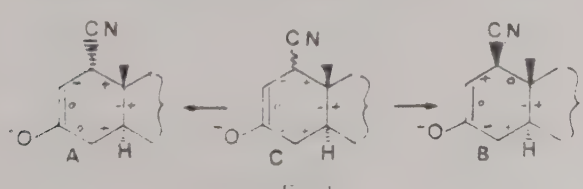


Fig. 4

La forme (B) est d'énergie beaucoup plus haute que la forme (A) en série cyclohexénique. Bucourt[19] indique une différence d'énergie d'environ 1,2 kcal entre (A) et (C) et 4,8 entre (B) et (C). Il est donc compréhensible que l'élimination se fasse plus rapidement quand le groupe CN est axial: ce raisonnement est comparable à celui qui (de façon inversée) est présenté par Toromanoff[14,20] pour interpréter la préférence pour les attaques axiales.

Dans le cas de la série stéroïdique, l'obtention d'une conformation 1,3-diplanaire (B), déjà difficile en série bicyclique, est rendue impossible à cause d'une interaction stérique apparaissant alors entre l'hydrogène α en C-11 et l'hydrogène α en C-1 (Fig. 5)

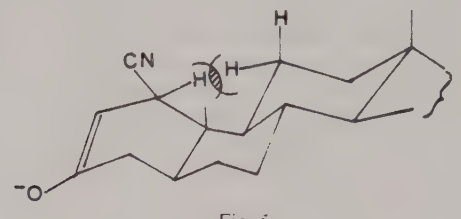
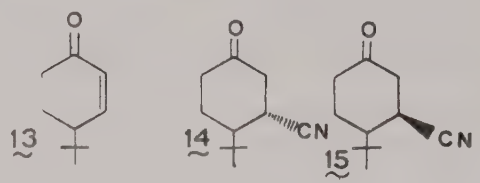


Fig. 5

En ce qui concerne l'hydrocyanation des deux octalones **6** et **9**, un calcul approximatif des stabilités relatives des différents épimères effectué selon les bases données par Nagata *et al.*[3] donne une valeur de 0,2 kcal. mol^{-1} (ce qui correspond à une proportion de 44% de l'épimère minoritaire) en faveur des épimères **8** et **11** (groupe CN équatorial) par rapport aux épimères **7** et **10** (groupe CN axial), cela est en bon accord avec nos résultats expérimentaux.

La formation cinétique d'un composé où le groupe CN est en position axiale, dans le cas où la double liaison est symétriquement disubstituée, est vérifiée sur l'exemple le plus simple de cyclohexénone conjuguée à conformation bloquée **13**:



Formules 6

L'épimère cinétique est la cyanocétone **14**. Dans ce cas, comme en série bicyclique, le contrôle stéréoélectronique de la rétrohydrocyanation ne se manifeste pas.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Cameca (250 MHz), les valeurs des déplacements chimiques δ sont données en ppm par rapport au tétraméthylsilane. Les spectres de (^{13}C) RMN ont été effectués sur un appareil JEOL FX 60 et ceux d'absorption IR sur un appareil Beckman 4240 (les nombres d'onde des bandes caractéristiques sont donnés en cm^{-1}). Les points de fusion sont pris sur platine chauffante sous microscope.

Le traitement habituel du produit réactionnel comprend les opérations suivantes: versement dans l'eau, extraction à

l'éther suivie de lavages à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous vide. La chromatographie sur gel de silice se fait avec un éluant qui est un mélange en quantité variable d'éther de pétrole (EP) (fraction 35–60) et d'éther (E). Le tétrahydrofuranne (THF) est purifié par distillation sur aluminohydrure de lithium après qu'il ait séjourné un mois sur de l'hydroxyde de potassium.

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à ± 0.3 "$_{0}$ de la théorie, pour les éléments indiqués.

Hydrocyanation de la cholestènone **1** *et réductions des cyanocétones* **2** *et* **3** (*cf Réf.* 11)

Essai d'équilibration de la cyano-1α cholestanone-3 (5α) **2**. On porte à reflux durant 7 h la cyanocetone **2**[6] (0.022 g, $0.54 \cdot 10^{-3}$ mol) avec du cyanure de potassium (^{13}CN) (0.072 g, $1.1 \cdot 10^{-3}$ mol) et du chlorure d'ammonium (0.045 g, $0.84 \cdot 10^{-3}$ mol) dans un mélange DMF-eau (10:1).

La réaction est suivie par chromatographie sur plaque (CCM): le composé **2** n'évolue pas. Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 70:30) permet de recuperer un produit qui a les mêmes caractéristiques physiques et spectroscopiques que le compose de départ (F, IR et RMN) (^{13}C) RMN: abondance non naturelle de ^{13}CN à 119 ppm.

Essai d'équilibration de la cyano-1β cholestanone-3 (5α) **3**. La cyanocetone **3** est traitée comme ci-dessus dans le cas du compose **2**; ce composé n'évolue pas (CCM) et le produit obtenu est purifié par chromatographie sur une plaque de silice preparative (éluant: cyclohexane–acétate d'éthyle 80:20). Ses caractéristiques physiques et spectroscopiques (F, IR, (^1H) RMN et (^{13}C) RMN) sont les mêmes que celles du produit de départ. (^{13}C) RMN: abondance naturelle de ^{13}CN à 121 ppm.

Cyano-1α acétoxy-17β 19-norandrostanone-3 **5**. Dans un mélange (2 mL) DMF—eau (10:1), on dissout l'acétoxy-17β Δ^1-19-norandrosterone[21] (0.15 g, $0.47 \cdot 10^{-3}$ mol), le cyanure de potassium (0.045 g, $0.7 \cdot 10^{-3}$ mol) et le chlorure d'ammonium (0.03 g, $0.56 \cdot 10^{-3}$ mol). Après 6 h de chauffage à reflux, le produit est traité de façon habituelle. La chromatographie sur gel de silice du produit brut permet d'isoler deux composés: (a) L'énone **4** qui n'a pas réagi (EP: E = 75:25) (0.04 g). (b) La cyanocetone **5** (EP: E = 50:50) (0.106 g). F = 159–160° (methanol). IR (CCl_4): 2225 et 1735. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 0.85 (s) (CH_3 en C-13), 2.06 (s) (CH_3COO), 2.45 (dq, J = 15, 4 et 2 Hz) (H en 4α), 2,54 (dd, J = 15 et 7 Hz) (H en 2β), 2.70 (dt, J = 2, 2 et 15 Hz) (H en 2α), 3.48 (m) (H en 1β), 4.53 (dd, J = 9 et 6 Hz) (H en 17α). $C_{21}H_{29}NO_3$.

Essai d'équilibration de la cyano-1α acétoxy-17β androstanone **5**. On porte à reflux pendant 6 h la cetone cyanee **5** (0.056 g, 0.16 10^{-3} mol), le cyanure de potassium (0.016 g, $0.24 \cdot 10^{-3}$ mol) et le chlorure d'ammonium (0.011 g, 0.2 10^{-3} mol) dans un melange (2 mL) DMF—eau (10:1). Après traitement habituel, on recupere un solide qui a les mêmes caracteristiques physiques et spectroscopiques (F, IR et (^1H) RMN) que celles du produit de depart.

Cyano-5α methyl-6β bicyclo[4.4.0]*décanone-3* trans **7** *et cyano-5β methyl-6β bicyclo*[4.4.0]*décanone-3* trans **8**. Conditions thermodynamiques: *cf* Ref. 11 Conditions cinetiques: On dissout dans un melange DMF –eau (10:1) la methyl-6 bicyclo (4.4.0) decene-4 one-3 *trans* **6**[11] (0,164 g, 0,001 mol), le cyanure de potassium (0,098 g, 0,0015 mol) et le chlorure d'ammonium (0,064 g, 0,0012 mol). Après deux minutes de reflux, le traitement habituel et la chromatographie du produit brut sur gel de silice permettent d'isoler deux composes: (a) La cyanocetone **8** (EP: E = 75:25) (0,022 g). F = 58° IR (CCl_4): 2220 et 1725. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 2,62 (s) (H en 5α et CH_2 en 4), 1,22 (s) (CH_3 en C-6). $C_{12}H_{17}NO$. (b) La cyanocetone **7** (EP: E = 75:25) (0,153 g). F = 98° IR (CCl_4): 2215 et 1720. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 2,85 (dd, J = 7 et 2 Hz) (H en 5β), 2,62 (dt, J = 2, 2 et 15 Hz) (H en 4α), 1,20 (s) (CH_3 en C-6), 2,75 (dt, J = 15 et 7 Hz) (H en 4β). $C_{12}H_{17}NO$

Equilibration de la cyanocétone **7**. On chauffe à reflux pendant 2 h la cyanocétone **7** (0,065 g, 0,34 10^{-3} mol) en présence de cyanure de potassium (0,034 g, $0,52 \cdot 10^{-3}$ mol) et de chlorure d'ammonium (D_4) (0,022 g, $0,43 \cdot 10^{-3}$ mol) dans un mélange (1,8 mL) DMF—eau (10:1). Le traitement habituel et la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 75:25) conduisent à deux composés: (a) La cyanocétone **8** (0,0108 g). (b) La cyanocétone **7** (0,029 g).

Equilibration de la cyanocétone **8**. Le même mode opératoire que ci-dessus conduit aux deux composés **7** et **8** dans les proportions 28:72.

Réduction des cyanocétones **7** *et* **8**. Cf réf. 11

Bicyclo[4.4.0]*décanone-3* trans. On agite, sous atmosphère d'argon, la bicyclo[4.4.0]décène-1 one-3[22] (13,1 g, 0,08 mol) en solution dans l'éther (100 mL) puis on ajoute l'ammoniac (400 mL) en refroidissant le ballon réactionnel par un mélange carboglace-acétone. Après addition de lithium (1,2 g, 0,17 mol), le mélange devient bleu et l'agitation est poursuivie durant 5 h. Du chlorure d'ammonium (16 g) est ensuite ajouté et on laisse l'ammoniac s'évaporer. Après traitement habituel, on obtient une huile brune (10 g), qui après chromatographie sur gel de silice (EP: E92:8) livre la décalone (5,1 g). IR: 1720.

Bicyclo[4.4.0]*décène-4 one-3* trans **9**. On dissout du chlorure de palladium (0,265 g, 0,0015 mol) dans une solution (0,25 mL)d'acide chlorhydrique concentré.[23] Après évaporation sous vide, l'huile rouge résiduelle est dissoute dans le tertiobutanol (3 mL); la décalone précédente (0,912 g, 0,006 mol) est ajoutée à cette solution. Le mélange est chauffé à 100° pendant 24 h puis filtré et le produit réactionnel est isolé de la façon habituelle. La chromatographie sur gel de silice permet d'isoler les deux composés suivants: (a) La décalone de départ (EP: E = 95: 5) (0,56 g). (b) L'octalone **9** (EP: E = 94: 6) (0,696 g).

Cyano-5α bicyclo[4.4.0]*décanone-3* trans **10** *et cyano-5β bicyclo*[4.4.0]*décanone-3* trans **11**. On dissout dans un mélange (2,2 mL) DMF–eau (10:1) la cétone **9** (0,15 g, 0,001 mol), le cyanure de potassium (0,10 g, 0,0015 mol) et le chlorure d'ammonium (0,06 g, 0,0012 mol). Après une heure de chauffage à reflux, le produit réactionnel est traité de la façon habituelle et deux composés sont isolés après chromatographie: (a) La cyanocétone **11** (EP: E = 85: 15) (0,022 g). F = 87° (pentane). IR (CCl_4): 2225 et 1725. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 2,70 (td J = 15, 15 et 4 Hz) (H en 5α) et 2,58 (m) (CH_2 en 4). $C_{11}H_{15}NO$. (b) La cyanocétone **10** (EP: E = 60: 40) (0,074 g). F = 117° (éther). IR (CCl_4): 2220 et 1725. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 3,15 (m) (H en 5β), 2,68 (dt J = 2, 2 et 15 Hz) (H en 4α) et 2,57 (dd J = 15 et 7 Hz) (H en 4β). $C_{11}H_{15}NO$.

Essai d'équilibration de la cyanocétone **10**. On chauffe à reflux pendant 1h dans un mélange DMF–eau (10:1), la cyanocetone **10** (0,05 g, $0,28 \cdot 10^{-3}$ mol) en présence de cyanure (^{13}C) de potassium (0,03 g, $0,47 \cdot 10^{-3}$ mol) et de chlorure d'ammonium (0,021 g, $0,38 \cdot 10^{-3}$ mol). Aucune évolution du mélange réactionnel n'est constatée (CCM) avec le temps. Le traitement habituel et la chromatographie (EP: E = 60: 40) permettent d'isoler un produit qui a les mêmes caractéristiques (IR et (^1H)RMN) que le composé de départ. (^{13}C) RMN ($CDCl_3$): abondance non naturelle de ^{13}CN à 121 ppm.

Préparation de la cyano-1 décaline **12**

Cyano-2 bicyclo[4.4.0] *décanol-2* trans. Ce produit est préparé selon un mode opératoire décrit en série stéroïde.[24] On agite une solution de bicyclo[4.4.0] décanone-2 *trans* (5.0 g, 0.032 mol) dans un mélange de chloroforme et d'éthanol (25:75), puis ajoute, à 0°, le cyanure de potassium (19,5 g, 0,3 mol). On y introduit 18 mL d'acide acétique puis 45 mL d'éthanol et le mélange est agité 2 h à température ambiante. La réaction est traitée de façon habituelle en extrayant la phase aqueuse par du chloroforme. On isole la cyanhydrine (3.0 g) F = 85° (pentane). IR (CCl_4): 3610, 3470 et 2220. $C_{11}H_{17}NO$.

Cyano-2 bicyclo[4.4.0] *décène-1 et -2 trans.* On porte à reflux durant 5 h. sous atmosphère d'argon, la cyanhydrine precedente (3,0 g, 0,017 mole) avec de l'oxychlorure de phosphore (10,8 g, 0,071 mol) dans la pyridine (32 mL). Après refroidissement, le mélange est hydrolysé par une solution glacee d'acide chlorhydrique dilué puis il est neutralise avec une solution (2N) de soude. Le traitement habituel conduit à une huile (2,6 g). IR (CCl_4): 2215 et 1630 (^1H) RMN (CCl_4) 6,65 (H en 3, integration: 0,85 H)

Cyano-2 bicyclo[4.4.0] *décane* trans **12**. A une solution du melange des nitriles vinyliques precedents (2,0 g, 0,012 mol) dans 7 mL d'acide acetique et 100 mL d'acetate d'éthyle, on ajoute du palladium sur charbon (0,15 g). Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'hydrogène durant 20 h. Après filtration sur célite, le traitement habituel du filtrat permet d'isoler la cyano-1 décaline **12** (2,0 g). IR (CCl_4): 2220 et 2210 (^1H) RMN ($CDCl_3$): 2,77 (m) (H en 1). $C_{11}H_{15}N$.

Essai de deutériation de la cyano-1 décaline trans **12**

Dans un melange (3 mL) DMF–D_2O (10:1), on dissout le nitrile **12** (0,2 g, 0,0012 mol), le cyanure de potassium (0,09 g, 0,0021 mol) et le chlorure d'ammonium (D_4) (0,09 g, 0,0017 mol). Après 2 h de chauffage à reflux et traitement habituel (lavages avec D_2O), on isole un liquide (0,19 g) dont les caracteristiques spectroscopiques (IR, (^1H) RMN et spectre de masse) sont identiques à celles du compose de depart.

t-Butyl-4 cyano-3 cyclohexanones **14** *et* **15**

On chauffe à reflux la *t*-butyl-4 cyclohexène-2 one[25] **13** (1,95 g, 0,128 mol) en présence de cyanure de potassium (1,26 g, 0,192 mol) et de chlorure d'ammonium (0,825 g, 0,154 mol) dans une solution (28 mL) DMF–eau (10:1). La CCM montre que des deux produits qui se forment celui qui est le plus polaire se forme en premier. Après 1 h de chauffage, le traitement habituel conduit à deux produits: (a) La t-butyl-4 cyano-3 (éq.) cyclohexanone **15** (EP: E = 76: 24) (0,560 g), huile. IR (CCl_4): 2220 et 1730. RMN (^1H) ($CDCl_3$): 2,57 (d J = 6 Hz) (CH_2 en 2) et 2,91 (m) (H en 3). $C_{11}H_{15}NO$. (b) La t-butyl-4 cyano-3 (ax.) cyclohexanone **14** (EP: E = 70: 30) (0,800 g). F = 46 – 47° IR (CCl_4): 2225 et 1725. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 3,40 (ddd J = 6, 6 et 2,5 Hz) (H en 3), 2,68 (dt J = 15, 2,5 et 2 Hz) (H eq. en 2), 2,57 (dd J = 15 et 6 Hz) (H ax en 2). $C_{11}H_{15}NO$

Reduction de la cyanocétone **14**

Le compose **14** (0,240 g) est mis en contact avec le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium (préparé par action de de tertiobutanol (1,79 g) sur $LiAlH_4$ (0,3 g) dans le THF pendant 16 h) dans le THF (20 mL) pendant 0,5 h. Après extraction a l'ether et lavages a l'eau, l'évaporation du solvant conduit a isoler un compose unique (d'après la ccm), le t-butyl-4 cyano-3 (ax) cyclohexanol-1 (ax) (0,200 g). F = 77–78° (pentane). IR (CCl_4) 3605 et 2220. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 4,05 (t, J = 3 Hz, Γ = 6 Hz), 1,0 (s).

Reduction de la cyanocétone **15**

Un mode operatoire analogue au precedent a partir de la cetone **15** (0,194 g) conduit, apres chromatographie sur gel de silice (EP: E = 60: 40) aux deux alcools épimères: (a) t-butyl-4 cyano-3 (éq) cyclohexanol-1 (ax) (0,027 g), IR (CCl_4): 3635, 2220. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 4,10 (m, Γ = 7 Hz), 1,02 (s). (b) t-butyl-4 cyano-3 (éq) cyclohexanol-1 (eq) (0,162 g), IR (CCl_4) 3640, 2220. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 3,45 (m, Γ = 23 Hz), 1,02 (s).

BIBLIOGRAPHIE

[1]C. Agami, A. Kazakos, J. Levisalles et A. Sevin, *Tetrahedron* **36**, 2977 (1980).
[2]W. Nagata et M. Yoshioka, 'Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds' dans *Organic Reactions*, Vol. 25, p. 255. Wiley, New York (1977).
[3]W. Nagata, M. Yoshioka et T. Terasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4672 (1972).
[4]E. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, (a) p. 44, (b) p. 292. Interscience, New York (1965).
[5]W. L. Meyer et K. Maheswari, *Tetrahedron Letters* 2175 (1964).
[6]S. Julia, H. Linares et P. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr* 2471 (1963).
[7]E. Wenkert et D. P Strike, *J Am. Chem. Soc.* **86**, 2044 (1964).
[8]C. Djerassi, R. A. Schneider, H. Vorbrueggen et N. L Allinger, *J. Org. Chem.* **28**, 1632 (1963).
[9]A. T. Glen, W. Lawrie et J. McLean, *J. Chem. Soc. (C)* 661 (1966).
[10]N. S. Bhacca et D. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 77. Holden-Day, San Francisco (1964).
[11]C. Agami, M. Fadlallah, A. Kazakos et J. Levisalles, *Tetrahedron* **35**, 969 (1979).
[12]J. Hine, *Structural Effects on Equilibration in Organic Chemistry*, p. 185. Wiley, New York (1975).
[13]A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **68**, 441 (1964).
[14]E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976).
[15]C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Ibid.* 59 (1980).
[16]J. March, *Advanced Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York 905 (1977).
[17]R. Hoffman, L. Radom, J. A. Pople, P. V. R. Schleyer, W. J Hehre et L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6221 (1972).
[18]Y. Apeloig et Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5097 (1979).
[19]R. Bucourt, 'The Torsion Angle Concept in Conformational Analysis', dans *Topics in Stereochemistry*, (Edited by E. Eliel et N. L. Allinger) Vol. 8, p. 184. Interscience, New York (1974).
[20]E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 708 (1962).
[21]R. Villotti, H. J. Ringold et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5693 (1960).
[22]R. L. Augustine et J. A. Caputo, *Organic Syntheses*, Vol. 45, p. 80. Wiley, New York (1965).
[23]E. Mincione, G. Ortaggi et A. Sirna, *Synthesis* 773 (1977).
[24]J. E. Baldwin, D. H. R. Barton, I. Dainis et J. L. C. Pereira, *J Chem. Soc. (C)* 2283 (1968).
[25]E. W. Garbisch, *J Org. Chem.* **30**, 2109 (1965).

Tetrahedron Vol. 37, pp. 909 to 914
Pergamon Press Ltd., 1981 Printed in Great Britain

0040-4020/81/050909-06$02.0/0

STÉRÉOCHIMIE—*LIV*[a]

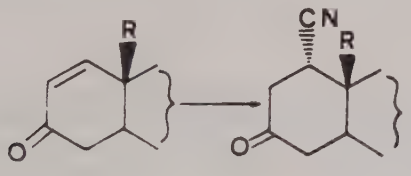
INFLUENCE DU DEGRE DE SUBSTITUTION DE LA DOUBLE LIAISON ÉTHYLÉNIQUE SUR LA STÉRÉOCHIMIE DE L'HYDROCYANATION 1,4 DE CÉTONES CONJUGUÉES

C. AGAMI.* M. FADLALLAH et J. LEVISALLES
Université Paris VI, Laboratoire de Chimie Organique, Equipe de Recherche Associée au CNRS (ERA 127), Tour 45, 4 place Jussieu, Paris 5e, France

(*Received in France* 23 *May* 1980)

Abstract—The topological isomerism between octalinones in which the enone group has two distinct locations does not lead to any difference on the stereochemistry of the hydrocyanation of these substrates; the cyano group is axial in the kinetically controlled products. On the contrary, the stereoselectivity is strikingly reversed when the enone group is substituted by a methyl β to the carbonyl, leading to the introduction of the cyano group in an equatorial configuration in the kinetically controlled products.

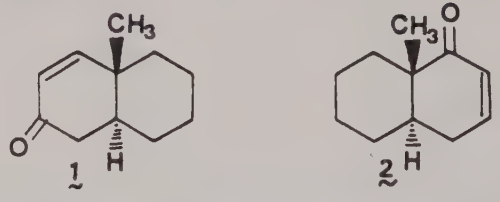
L'article précédent[1] rapporte des expériences qui démontrent que le produit cinétique de l'hydrocyanation d'une structure analogue au cycle A des céto-3 Δ^1-stéroïdes présente un groupe nitrile en position axiale. La stereoselectivite de cette addition conjuguee est la même qu'il y ait (R = CH_3) ou qu'il n'y ait pas (R = H) un groupe méthyle angulaire, pouvant gêner stériquement l'approche de l'anion cyanure sur la face β du substrat.



Dans le présent article, deux autres facteurs structuraux pouvant avoir un effet sur le cours stérique de la réaction d'hydrocyanation sont examinés: la dissemblance topologique constituée par la différence de position en C-1 ou en C-3 du groupe carbonyle et la présence d'un groupe méthyle sur le carbone β de cétones bicycliques α-β éthyléniques.

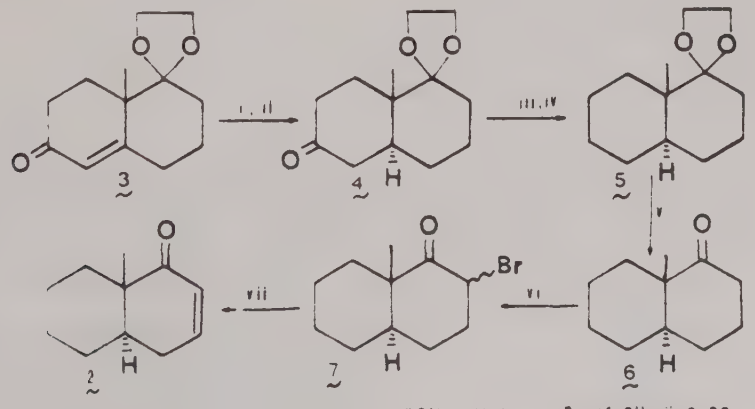
Reactivité comparée d'octalone-3 et d'octalone-1

Cette étude porte sur les deux octalones **1** et **2** suivantes:



L'énone **1** a déjà été décrite[1] comme conduisant à une β-cyanocétone à CN axial ou à un mélange des deux épimères, selon que la condensation est faite dans des conditions de régulation cinétique ou thermodynamique.

L'octalone **2** est synthétisée selon le schéma 1.

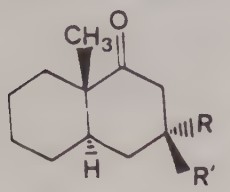


i: Li/NH_3 ii: t-BuOH, iii: H_2NNH_2, iv: KOH, v: H_2SO_4, vi: Br_2/AcOH vii: $CaCO_3$

Schema 1

[a]Article precedent dans cette série: Réf. 1

L'hydrocyanation de l'énone **2** conduit à deux cyanocétones épimères **8** et **9**:



8 R = CN, R' = H
9 R = H, R' = CN

Le produit cinétique est cependant là aussi la cétone cyanée à groupe nitrile axial **8**; on observe en effet, par chromatographie sur couche mince, que cette cétone disparait au profit du composé **9** au cours du temps de la condensation.

La configuration de chaque épimère est déterminée par (^{1}H) RMN, en tenant compte de la quasi équivalence[1] des déplacements chimiques de l'hydrogène en C-3 géminé à CN et des deux hydrogènes en C-2 pour l'épimère équatorial **9** (massif à 2.7 ppm). Dans le composé **8** en revanche, ces trois atomes sont clairement non équivalents (Fig. 1).

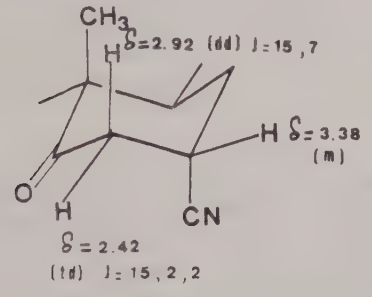


Fig. 1.

La réduction de la fonction cétone du composé **9** par le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium conduit exclusivement à un alcool équatorial **10**, alors que son épimère à cyano axial **8** conduit à un mélange des deux alcools **11** et **12**.

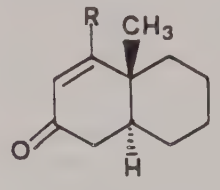
torsion et le passage par la conformation la moins énergétique requièrent une attaque par la face opposée au méthyle angulaire *indépendamment* de la différence topologique que présentent les deux octalones **1** et **2** (Fig. 2).

Il faut cependant noter qu'un des avantages de cette théorie est que seuls les *signes* des angles diédres sont pris en considération et que les valeurs absolues de ces angles n'interviennent pas; cela peut s'expliquer par le fait que le principe de moindre mouvement,[4] qui est avec celui d'attaque perpendiculaire[5,6] un des fondements de cette théorie, s'accomode mieux d'une variation d'un angle lorsqu'il n'implique pas la gêne de torsion produite lors d'un changement de signe.

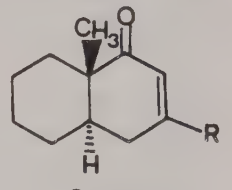
Cette hypothèse trouve un support expérimental dans les résultats décrits ici puisque les deux systèmes subissent la même variation (Fig. 2) du signe des angles ($+ \rightarrow 0$) alors que ces angles diédres n'ont pas la même valeur absolue: le cycle insaturé de l'octalone **2** est plus aplati que celui de son isomère **1**.

Influence d'un méthyle sur la double liaison

Une inversion totale de la stéréosélectivité est observée pour chacun des deux couples d'octalones **1**,**13** et **2**/**14**.

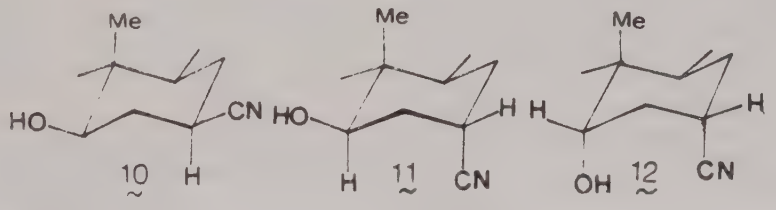


1 R = H
13 R = CH_3



2 R = H
14 R = CH_3

Les deux cétones substituées **13** et **14** ont été préparées de la même façon à partir de leurs homologues non substitués **1** et **2**: action du diméthylcuprate de lithium sur l'énone, suivie d'une bromation de la cétone puis d'une déshydrobromation



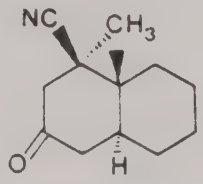
10 **11** **12**

Ainsi que cela a déja été rapporté dans d'autres cas,[1] la comparaison des spectres RMN des cyanoalcools a OH équatorial **10** et **11** montrent un déblindage ($\Delta\delta$ = 0.32 ppm) de l'atome d'hydrogène géminé a OH lorsqu'il est en position diaxiale avec le groupe CN (composé **11**).

Les deux cétones éthyléniques isomères **1** et **2** ont donc un comportement très semblable avec formation d'un produit cinétique à groupe cyano axial.

Ces résultats concordent bien avec la théorie du contrôle de la stéréochimie des réactions en série cyclique par les angles de torsion, développée par Toromanoff.[2,3] Dans le cas présent, cette théorie prévoit que la conservation du signe des angles de

L'hydrocyanation de la cétone conjuguée **13** conduit à un seul stéréoisomère **15** où le groupe cyano est équatorial.



15

La configuration de cette cyanocétone est déterminée par (^{1}H) RMN, le spectre montre que les deux

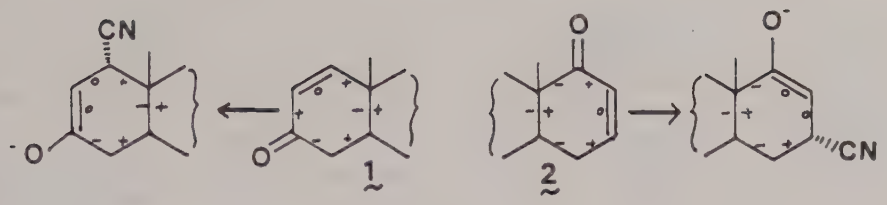


Fig. 2.

hydrogènes en C-2 sont presque équivalents: leur très petite différence de déplacements chimiques (0.02 ppm) est bien en accord avec la position équatoriale du groupe cyano en C-1 (Fig. 3).

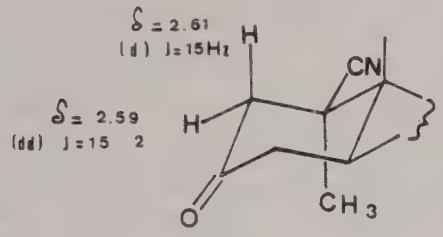
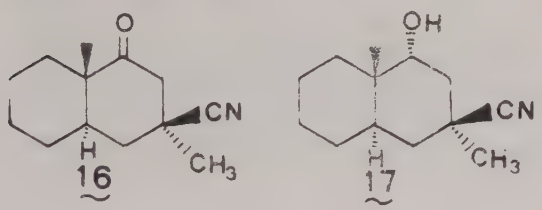


Fig. 3

Ce composé **15**, mis dans les conditions de l'hydrocyanation (avec $K^{13}CN$), conduit à un mélange inséparable des deux produits dont l'un est la cyanocétone **15** et l'autre très vraisemblablement l'épimère a groupe CN axial. Les proportions relatives sont données par (^{13}C) RMN: 20 % et 80 % en faveur de l'épimère a CN axial.

L'hydrocyanation de l'octalone **14** ne conduit qu'a un seul dérivé cyané **16** ou le groupe cyano est là aussi en position equatoriale



Le spectre de (^1H) RMN montre une équivalence totale entre les deux atomes d'hydrogène en C-2 qui apparaissent sous forme d'un singulet.

La position equatoriale du groupe CN est en outre confirmée en effectuant la réduction de cette cétone **16** avec l'hydrure TBAHL. On obtient alors en effet uniquement l'alcool **17** dans lequel l'hydroxyle est axial. Cela signifie que l'attaque de l'hydrure a eu lieu équatorialement (par la face β) alors qu'en l'absence de groupe méthyle en C-3 (*vide supra*) la réduction donne un résultat strictement inverse quand CN est équatorial (réduction du composé **9**) et a un mélange des deux alcools quand CN est axial (réduction du composé **8**) (Fig. 4).

Ces observation s'accordent bien avec ce que l'on sait de l'influence relative des méthyles axiaux en α ou en β d'un groupe carbonyle sur la stéréochimie des réductions:[7] à cause de son encombrement stérique sur la face ou il se situe, un méthyle axial ralentit la vitesse d'attaque sur cette face. Ce ralentissement est cependant beaucoup plus important lorsque ce groupe est en β du groupe carbonyl (c'est le cas de **16**) que lorsqu'il est en α (méthyle angulaire des composés **8**, **9** et **16**).

La réaction d'hydrocyanation de l'octalone **14** est lente et équilibrée puisque les produits de la réaction contiennent une quantité notable de l'énone de départ et la cyanocétone **16** en proportion voisine. De plus cette cyanocétone **16**, mise dans les conditions expérimentales de l'hydrocyanation, conduit au même mélange, contenant l' octalone dont elle est issue.

Alors que la stéréosélectivité de l'hydrocyanation des octalones **1** et **2** s'explique clairement, l'inversion de cette stéréosélectivité à partir des dérivés méthylés de ces mêmes énones est beaucoup plus surprenante.

Ainsi qu'il est dit plus haut, la cétone éthylénique **13** conduit sous contrôle cinétique, à une cyano cétone **15** ou les groupes CN et CH_3 sont respectivement en position equatoriale et axiale. Cette configuration du groupe méthyle est nettement défavorisée sur un plan thermodynamique, ainsi que le montre en outre le résultat de la réaction d'équilibration.

L'obtention d'un produit cinétique qui présente dans sa conformaton finale un groupe cyano équatorial est donc en contradiction avec ce que prévoirait le seul principe de déformation conformationnelle.[2]

Dans ce cas particulier cependant, on peut noter que l'attaque par la face α conduirait ici a une importante

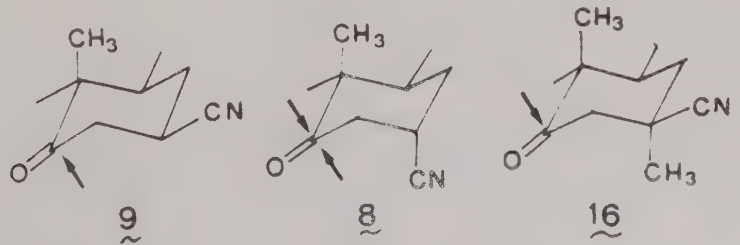


Fig. 4

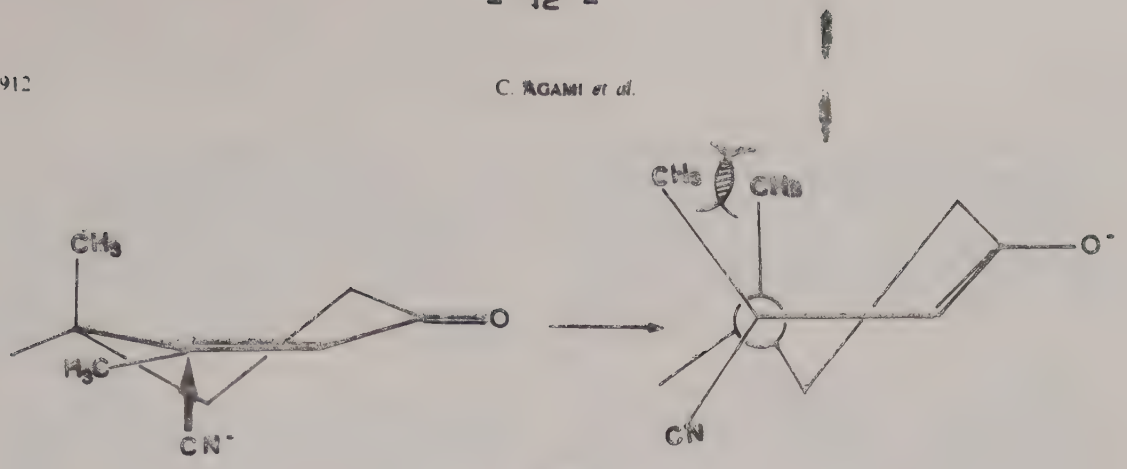


Fig. 5

interaction stérique entre les deux groupements méthyles dans l'état de transition, vraisemblement proche des produits, c'est à dire une forme 1,2 diplanaire (Fig. 5).

La forme 1,3 diplanaire (Fig. 6) qui est la conformation primaire résultant de l'attaque par la face β (effectivement observée) est certes d'énergie plus haute (avec une différence d'environ 3,6 kcal[8]) que la forme 1,2 diplanaire, mais elle ne présente pas l'encombrement stérique décrit ci-dessus.

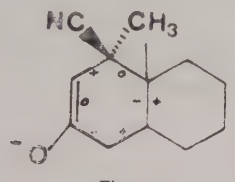


Fig. 6

Néanmoins, le fait que dans le cas de l'octalone 14 également, la même inversion de stéréosélectivité est observée lorsqu'un groupe méthyle est présent sur la double liaison éthylénique, incite à penser que ce phénomène est plus général. Dans le cas de cette dernière énone 14 en effet, le centre réactionnel est éloigné du méthyle angulaire et l'explication ci-dessus sans doute plausible pour l'hydrocyanation de 13, ne peut en aucune façon rendre compte de cette expérience.

Nous ne pouvons que rapporter sans l'interpréter l'importance de cet effet qui conduit, sous contrôle cinétique, à des produits qui sont thermodynamiquement défavorisés (bien que dans les anions énolates initialement obtenus le groupe méthyle porté par le centre réactionnel occupe une position pseudo-axiale et non axiale comme dans la cyanocétone) et qui contredit la conviction[9] que l'hydrocyanation des énones donne toujours des β-cyanocétones à groupe nitrile axial.

Ces faits ne sont pas toutefois totalement sans précédent. En 1960 en effet, Djerassi *et al.*[10] ont observé un cas analogue. Ces auteurs ont alors rapporté de nombreux résultats, maintenant considérés comme classiques, qui établissent que la bromation cinétique d'un ester d'énol dérivé d'un céto-3 19-nor stéroïde conduit à une bromocétone où l'atome de brome est en position axiale en 2β; cette stéréosélectivité disparaît cependant lorsqu'un groupe méthyle est situé en C-2 de l'ester d'énol Δ^2: on obtient alors un mélange en quantités voisines des deux bromocétones (Fig. 7).

A notre connaissance, aucune explication à ce phénomène n'a été encore proposée.

Remerciements - Les auteurs remercient vivement les Dr. J. Y. Lallemand et D. Masure pour l'enregistrement des spectres de (^{1}H) RMN à 250 MHz et de (^{13}C) RMN ainsi que Mme M. Chauvin pour sa collaboration technique.

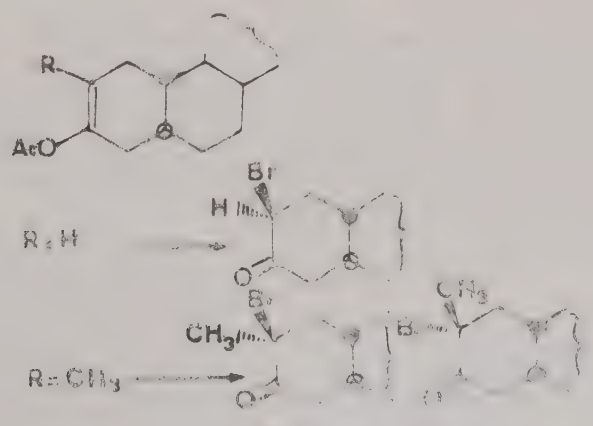


Fig. 7

PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions generales de dépouillement des expériences et d'analyse spectrographique des produits ont déjà été décrites.[1] Les spectres RMN (sans indication de champ) ont été enregistrés sur appareil JEOL 60 HL. Les spectres UV ont été réalisés sur spectrophotometre Beckman DK-2A. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à ±0.3% de la théorie, pour les éléments indiqués.

Méthyl-6 éthylènedioxy-7,7 bicyclo[4.4.0]*décanone-3 trans* **4**

Dans un ballon contenant de l'ammoniac (1.25 L) distillé sur sodium,[12] et refroidi avec un mélange carboglace-acétone, on ajoute le lithium (1.85 g, 0.265 mol). Après 5 min d'agitation, on introduit le dioxolanne **3**[11] (22 g, 0.1 mol) et l'alcool tertiobutylique (6.4 g, 0.1 mol) dans l'éther anhydre (100 mL). L'agitation est poursuivie pendant 3 h et le chlorure d'ammonium est ensuite ajouté (35 g) dans une période de 15 min. Après évaporation de l'ammoniac et traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 80:20) permet d'éluer le dioxolanne réduit **4** (16.1 g). F = 39–41° (litt.[13] 34.5–37°).

Une fraction de ce produit a été hydrolysée en milieu acide, afin de vérifier qu'elle conduit bien à la méthyl-1 bicyclo(4.4.0)decanedione-2,8 *trans*,[14] ce qui est bien le cas.

Méthyl-1 éthylènedioxy-2,2 bicyclo[4.4.0]*décane trans* **5**

On porte à reflux une solution de dioxolanne **4** (15.2 g, 0.068 mol), hydrazine hydratée à 98% (38 mL) et hydroxyde de sodium (22 g) dans le diéthylèneglycol (220 mL). Après cessation du dégagement gazeux, le mélange est refroidi et traité de manière habituelle. On obtient la méthyl-1 éthylènedioxy-2,2 bicyclo[4.4.0]décane *trans* **5** (10.2 g). IR (CCl_4): 1180, 1156, 1145 et 1120. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 3.83 (s, 4H), 0.97 (s, 3H). $C_{13}\underline{H}_{22}O$.

Méthyl-1 bicyclo[4.4.0]*décanone-2 trans* **6**

A une solution de dioxolanne **5** (10.2 g) dans l'éther (300 mL), on ajoute une solution d'acide sulfurique à 50% (60 mL). Après 15 min d'agitation à température ambiante, les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther et le traitement habituel permet de recueillir la décalone **6** (7.72 g). IR (CCl_4): 1720. RMN (^1H) (CCl_4): 1.07 (s, 3H).

Bromo-3 méthyl-1 bicyclo[4.4.0]*décanone-2 trans* **7**

A une solution agitée de la décalone **6** (4.5 g, 0.027 mol) dans l'acide acétique (80 mL), on ajoute lentement à +10°C le brome (4.23 g) dans l'acide acétique (14 mL). L'agitation est maintenue à 10°C pendant 1 h. Le traitement habituel livre la décalone bromée **7** (6.37 g). F = 95–97°. IR (CCl_4): 1735. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 4.9 (H en 3, dd J = 13 et 6 Hz), 1.07 (s, 3H). $C_{11}\underline{H}_{17}\underline{Br}O$.

Méthyl-1 bicyclo[4.4.0]*décène-3 one-2 trans* **2**

On porte à reflux pendant 1 h, la décalone bromée **7** (5.9 g, 0.024 mol) et le carbonate de calcium (9.9 g) dans le diméthylacétamide (120 mL). Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 94:6) permet d'éluer le composé **2** (2.5 g). IR (CCl_4): 1685 et 1620. UV (éthanol): λ_{max} = 225 nm, ε = 9000. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 6.76 (m, H en 4), 5.85 (H en 3, dd J = 10 et 2 Hz), 1.0 (s, 3H). $C_{11}\underline{H}_{16}O$.

Cyano-4α méthyl-1 bicyclo[4.4.0]*décanone-3 trans* **8** *et cyano-4β méthyl-1 bicyclo*[4.4.0]*décanone-3 trans* **9**

L'octalone **2** (0.52 g, 0.0032 mol) est ajoutée à une solution (8 mL) DMF-eau (10:1) de cyanure de potassium (0.305 g, 0.0046 mol) et de chlorure d'ammonium (0.2 g, 0.0037 mol). On chauffe le mélange à reflux en suivant la réaction par ccm pendant 1 h: on observe l'apparition de deux produits de polarités différentes, le produit le plus polaire voit sa proportion diminuer avec le temps au profit de l'autre.

Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice permet d'isoler deux composés: (a) La cyanocétone a groupe cyano equatorial **9** (EP: E = 80:20) (0.265 g). F = 102° (ether). IR (CCl_4): 2225 et 1720. (^1H) RMN (250 MHz) ($CDCl_3$): *vide supra* et 1.08 (s, 3H). $C_{12}\underline{H}_{17}\underline{N}O$. (b) La cyanocétone a groupe cyano axial **8** (EP: E = 75:25) (0.229 g). F = 84° (ether). IR (CCl_4): 2220 et 1720. (^1H) RMN (250 MHz) ($CDCl_3$): *cf.* Fig. 1, et 1.1 (s, 3H). $C_{12}\underline{H}_{17}\underline{N}O$.

Réduction de la cyano-4α méthyl-1β bicyclo[4.4.0]*décanone-2* **8**

On traite la cétone **8** (0.063 g, 0.33 10^{-3} mol) par le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium (0.3 g, $1.2 \cdot 10^{-3}$ mol) dans le THF (30 mL) pendant 15 min à température ambiante. Après traitement habituel on isole un mélange des cyano-4α méthyl-1β bicyclo(4.4.0)décanol 2α et 2β *trans* **11** et **12** (0.062 g). F = 119° IR (CCl_4): 3620 et 2220. (^1H) ($CDCl_3$): 1 H a 3.50 (m, 10% H en 2 de **11**) et a 3.35 (t J = 2 Hz, 90% H en 2 de **12**), 0.77 (s, 3H).

Réduction de la cyano-4β méthyl-1β bicyclo[4.4.0]*décanone-2* **9**

Cette réduction suit le même mode opératoire que la précédente, avec les mêmes quantités. On isole le cyano-4β méthyl-1β bicyclo(4.4.0)décanol-2β *trans* **10** (0.064 g). IR (CCl_4): 3620 et 2225. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 3.18 (dd J = 11 et 4 Hz, H en 2α) 0.78 (s, 3H). F = 130°.

Préparation de la diméthyl-5,6β bicyclo[4.4.0]*décène-4 one-3* **13**

On prépare une solution de diméthylcuprate de lithium en ajoutant, à 0° et sous atmosphère d'argon, une solution de méthyl-lithium 1 N (60 mL) à une suspension d'iodure cuivreux (4.9 g) dans l'éther (40 mL). A cette solution est ajoutée une solution de la cétone **1** (0.98 g, 0.006 mol) dans l'éther (20 mL). On agite pendant 2 h puis verse le produit réactionnel sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium. Le traitement habituel et la chromatographie sur gel de silice permettent d'éluer (EP: E = 92:8) la diméthyl-5α,6β bicyclo(4.4.0)décanone-3 *trans* (0.664 g) identique (IR, RMN) à celle décrite.[15]

A une solution de la décalone précédente (0.63 g, 0.0035 mol) dans l'acide acétique (3 mL), on ajoute lentement en agitant une solution de brome (0.65 g) dans l'acide acétique (4 mL) en maintenant une température de 0°. Après traitement habituel, on obtient la bromo-4α diméthyl-5α,6β bicyclo(4.4.0)décanone-3 *trans* (0.815 g). F = 105° (litt.[15] 107.5–108°).

La bromodécalone précédente est ajoutée par petites portions (0.807 g, 0.0032 mol) à une suspension à reflux de carbonate de calcium (0.68 g) dans le diméthylacétamide (26 mL). Le reflux est maintenu 20 min après la fin de l'introduction. Le traitement habituel et la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 90:10) livrent l'énone **13** (0.322 g) identique à celle décrite[15] d'après ses caractéristiques IR et RMN.

Cyano-5β diméthyl-5α,6β bicyclo[4.4.0]*décanone-3 trans* **15**

Dans un mélange (2 mL) DMF-eau (10:1) on dissout la cétone conjuguée **13** (0.178 g, 0.001 mol), le cyanure de potassium (0.098 g, 0.015 mol) et le chlorure d'ammonium (0.065 g, 0.012 mol). On chauffe à reflux durant 5 h. Le traitement habituel et la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 75:25) permettent de recueillir la cyanocétone **15** (0.113 g). F = 118° (pentane). IR (CCl_4): 2220 et 1722. (^1H) RMN (250 MHz) ($CDCl_3$): 2.61 et 2.59 (Fig. 3), 1.35 (s, CH_3 en 5), 1.05 (s, CH_3 en 6). (^{13}C) RMN ($CDCl_3$): CN à 122.5 ppm. $C_{13}\underline{H}_{19}\underline{N}O$.

Equilibration de la cyanocétone **15**

Dans un mélange (3 mL) DMF-eau (10:1), on dissout la cétone cyanée **15** (0.082 g, $0.4 \cdot 10^{-3}$ mol), le cyanure (^{13}CN) de potassium (0.045 g, $0.69 \cdot 10^{-3}$ mol) et le chlorure d'ammonium (0.03 g, $0.56 \cdot 10^{-3}$ mol). Après 5 h de chauffage à reflux, on traite le milieu réactionnel de la façon habituelle.

La chromatographie sur gel de silice permet d'éluer (EP: E = 75:25) le mélange de cyanocétones. (^{13}C) RMN ($CDCl_3$): abondance non naturelle de ^{13}CN à: 123.0 ppm (80%) et 122.6 ppm (20%).

Préparation de la diméthyl-1β,4α bicyclo[4.4.0]*décène-3 one-2* **14**

On prepare une solution de diméthylcuprate de lithium en ajoutant à 0° et sous atmosphère d'argon, une solution (75 mL) de méthyllithium 1 N dans l'éther à une suspension d'iodure cuivreux (6.1 g) dans l'éther (50 mL). A cette solution est ajoutée une solution de la cétone **2** (1.23 g, 0.0075 mol) dans l'éther (20 mL). On agite pendant 2 h puis verse le produit réactionnel sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium. Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice permet d'éluer (EP: E = 95:5) la diméthyl-1β,4α bicyclo[4.4.0]décanone-2 *trans* (1.12 g). IR (CCl_4) 1715. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 2.82 (H en 3β, dd J = 13 et 6 Hz), 1.07 (s, CH_3 en 1) et 0.97 (d J = 6 Hz, CH_3 en 4). $C_{12}H_{20}O$.

A une solution agitée de la cétone précédente (1.08 g, 0.006 mol) dans l'acide acétique (10 mL), on additionne à +5° une solution de brome (0.96 g) dans l'acide acétique (5 mL). L'agitation est maintenue 30 min après la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est versé sur la glace. Après traitement habituel, on obtient la bromo-3 diméthyl-1β,4α bicyclo-(4.4.0)décanone-2 *trans* (1.5 g). F = 98° (pentane). IR (CCl_4): 1725. (^1H) RMN ($CDCl_3$): 5.15 (H en 3, d J = 5 Hz), 1.10 (s, CH_3 en 1), 1.03 (s, CH_3 en 4). $C_{12}H_{19}BrO$.

La cétone bromée précédente est ajoutée par petites portions (0.55 g, 0.0012 mol) à une suspension à reflux de carbonate de calcium (0.5 g) dans le diméthylacétamide (22 mL). Le reflux est maintenu 30 min après la fin de l'introduction. Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice permet d'éluer (EP: E = 93:7) l'octalone **14** (0.24 g). IR (CCl_4) 1675, 1640. (^1H) RMN ($CDCl_3$) 5.62 (s, H en 3), 1.85 (s, CH_3 en 4) et 0.98 (s, CH_3 en 1). UV (éthanol) λ_{max} = 234 nm ε = 9700. $C_{12}H_{18}O$.

Cyano-4β diméthyl-1β,4α bicyclo[4.4.0] *décanone-2 trans* **16**

Dans un mélange (3.5 mL) DMF-eau (10:1), on dissout la cétone conjuguée **14** (0.2 g, [illegible] mol), le cyanure de potassium (0.11 g, 1.7 10⁻³ mol) et le chlorure d'ammonium (0.075 g, 1.4 10⁻³ mol). Le mélange est chauffé à reflux et on suit l'évolution de la réaction par RCM pendant [illegible] n'apparaît qu'une tache, outre celle qui correspond au composé de départ. Après chromatographie sur gel de silice, on isole deux composés: (a) Le composé de départ **14** (EP: E = 93:7) (0.088 g). (b) La cétone cyanée **16** (EP: E = 80:20). F = 90–91°. IR (CCl_4): 2220, 1720; (^1H) RMN ($CDCl_3$): 2.52 (s, 2H en 3), 1.52 (s, CH_3 en 4), 1.07 (s, CH_3 en 1). $C_{13}H_{19}NO$.

Cyano-4β diméthyl-1β,4α bicyclo[4.4.0]*décalol-2α trans* **17**

La cyanocétone **16** (0.055 g, $0.27\,10^{-3}$ mol) est mise en contact avec l'hydrure TBAHL (0.250 g, $0.98\,10^{-3}$ mol) dans le THF (25 mL) sous atmosphère d'argon à la température ambiante. Le traitement habituel permet d'isoler l'alcool axial **17** (0.055 g) F = 124 – 126° (éther). IR (CCl_4): 3630, 2220. (^1H) RMN ($CDCl_3$) 3.33 (t, J = 2 Hz, H en 2β), 1.17 (s, CH_3 en 4), 0.8 (s, CH_3 en 1).

BIBLIOGRAPHIE

[1] C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Tetrahedron* **37**, 903 (1981).

[2] E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976).

[3] E. Toromanoff, *Tetrahedron* **34**, 1461, 1665, 2105 (1978).

[4] J. Hine, *J. Org. Chem.* **31**, 1236 (1966).

[5] E. J. Corey et R. A. Sneen, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6269 (1956).

[6] E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 708 (1962).

[7] J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel et Y. Senda, *Tetrahedron Letters* 6127 (1968).

[8] R. Bucourt, The Torsion Angle Concept in Conformational Analysis, dans *Topics in Stereochemistry*, Edited by E. Eliel et N. L. Allinger, Vol. 8, p. 184, Interscience, New York (1974).

[9] W. Nagata et M. Yoshioka, Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds, dans *Organic Reactions*, Vol. 25, p. 255, Wiley, New York (1977).

[10] R. Villotti, H. J. Ringold et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5693 (1960).

[11] E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra et P. A. Vatakencherry, *Ibid.* **86**, 478 (1964).

[12] H. O. Smith, B. J. L. Huff, W. J. Powers et D. Caine, *J. Org. Chem.* **32**, 2851 (1967).

[13] E. Brown et M. Ragault, *Tetrahedron Letters* 1927 (1973).

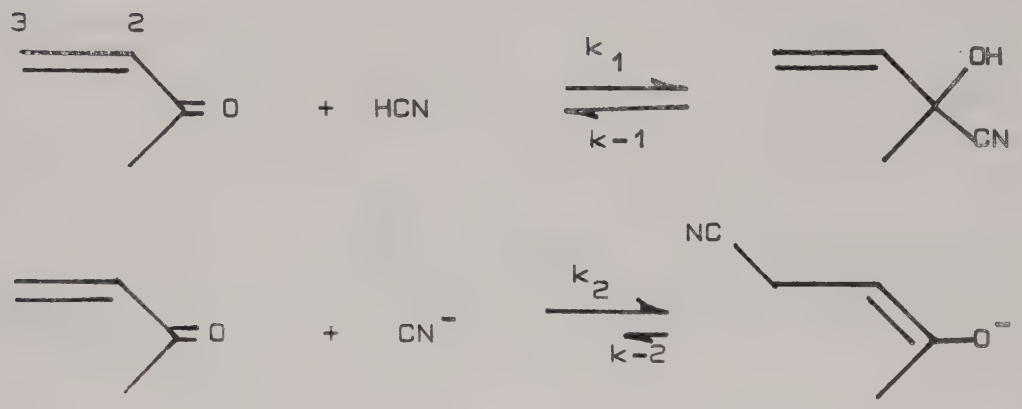
[14] G. Bauduin et Y. Pietrasanta, *Tetrahedron* **29**, 4225 (1973).

[15] M. Gates et J. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5657 (1970).

C H A P I T R E I I

CYANHYDRINES α - β ETHYLENIQUES.

Il est bien connu[1] que l'hydrocyanation conjuguée (addition 1-4) des énones constitue l'étape limitante lors de l'addition d'anion cyanure sur les énones mais qu'elle est concurrencée par une étape rapide constituée par l'addition 1-2, conduisant à une cyanhydrine :



avec $k_1 >> k_2$ et $k_{-2} >> k_2$

Ce schéma indique qu'il n'y a pas de transposition du groupe CN de la position 1 à la position 3, mais réaction de rétrohydrocyanation de la cyanhydrine suivie d'une addition conjuguée.

Dans les conditions usuelles de l'hydrocyanation, il n'est cependant pas possible d'isoler les cyanhydrines

insaturées, qui sont de ce fait des composés pratiquement inconnus. Par ailleurs, un mécanisme de transposition 1-3 du cyano n'a pas été formellement écarté :

Nous avons synthétisé diverses cyanhydrines $\alpha-\beta$ éthyléniques, par action du cyanure de triméthylsilyle sur des énones suivie d'hydrolyse, dans le double but suivant :

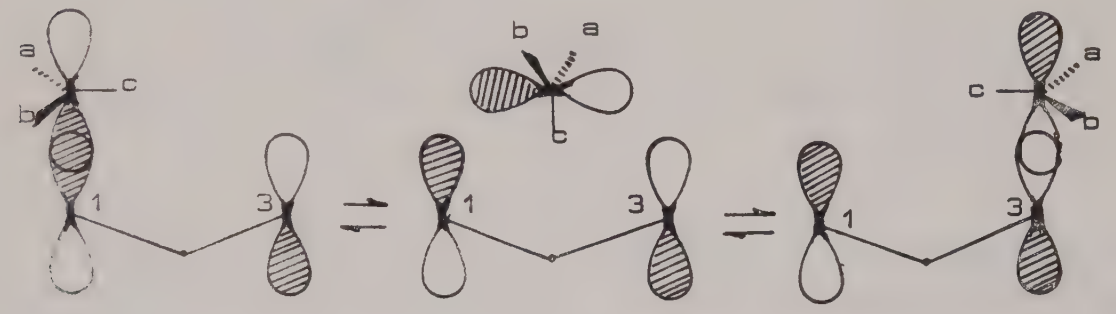
a) Sur un plan mécanistique : étudier la possibilité d'une migration 1-3 du groupe CN conduisant aux cyanocétones à partir des cyanhydrines insaturées.

b) Sur un plan synthétique : mettre au point la préparation de cyanhydrines $\alpha-\beta$ éthyléniques et étudier la stéréochimie de leurs formations.

II.1 PASSAGE DES CYANHYDRINES AUX CYANOCETONES.

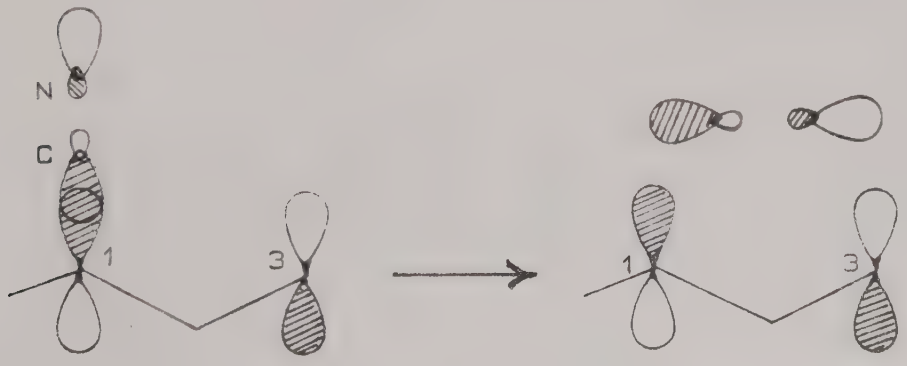
II.1.1. Stéréochimie des transpositions 1-3.

Les règles de Woodward-Hoffmann[2] indiquent qu'un réarrangement sigmatropique 1-3 doit se faire de façon antarafaciale pour le groupe migrant : la migration 1-3 d'un groupe alkyle entraîne donc une inversion de configuration du carbone migrant :

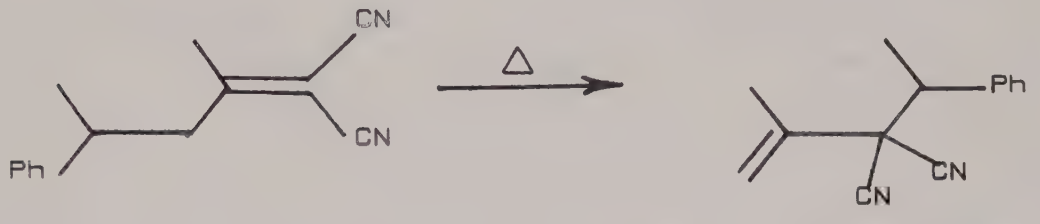


Dans le cas étudié ici cependant, il est impossible d'envisager un processus antarafacial impliquant l'atome de carbone du groupe CN, étant donnée l'hybridation sp de cet atome.

Dans le cas[3] de l'orbitale moléculaire H.O. de CN^-, une migration suprafaciale avec inversion de configuration du groupe migrant est interdite, à moins d'obtenir un isonitrile :

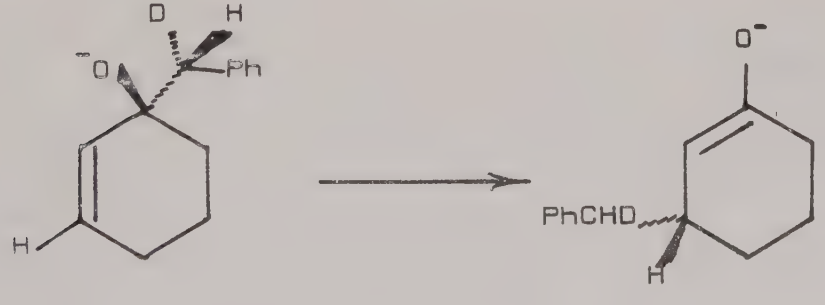


Il faut cependant signaler que quelques travaux[4,5,6] semblent indiquer que, dans des cas particuliers, il peut se produire une migration 1-3 de groupes alkyles avec rétention de configuration, donc en apparente violation des règles de Woodward-Hoffmann ; c'est ce qui a été observé par exemple dans le cas suivant par COOKSON et KEMP[6].



Ces résultats ont été étudiés théoriquement par EPIOTIS[7], qui les a expliqués en tenant compte de la différence de polarité entre le groupe migrant et son support.

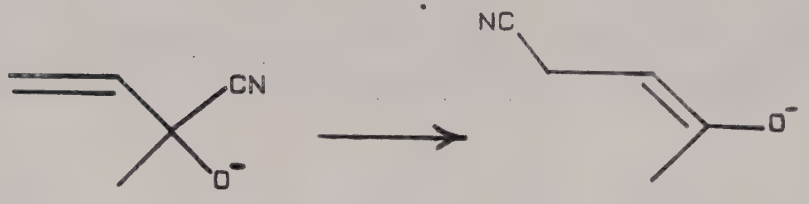
Récemment ZOECKLER et CARPENTER[8], ont examiné la stéréochimie de la migration 1-3 suivante :



Ces auteurs ont constaté que ce réarrangement se produit avec 65% de rétention de la configuration du carbone benzylique migrant par comparaison avec d'autres

travaux, ils attribuent cet effet à la présence du substituant ——O⁻ qui accélère la réaction péricyclique interdite.

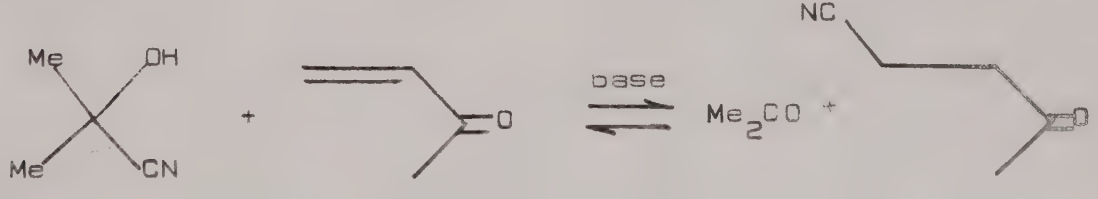
La migration envisagée ici :



a de nombreux points communs avec les réactions citées plus haut et il n'est donc pas <u>à priori</u> impossible d'admettre la possibilité d'un réarrangement 1-3 du groupe cyano.

II.1.2. <u>Résultats et discussion</u>.

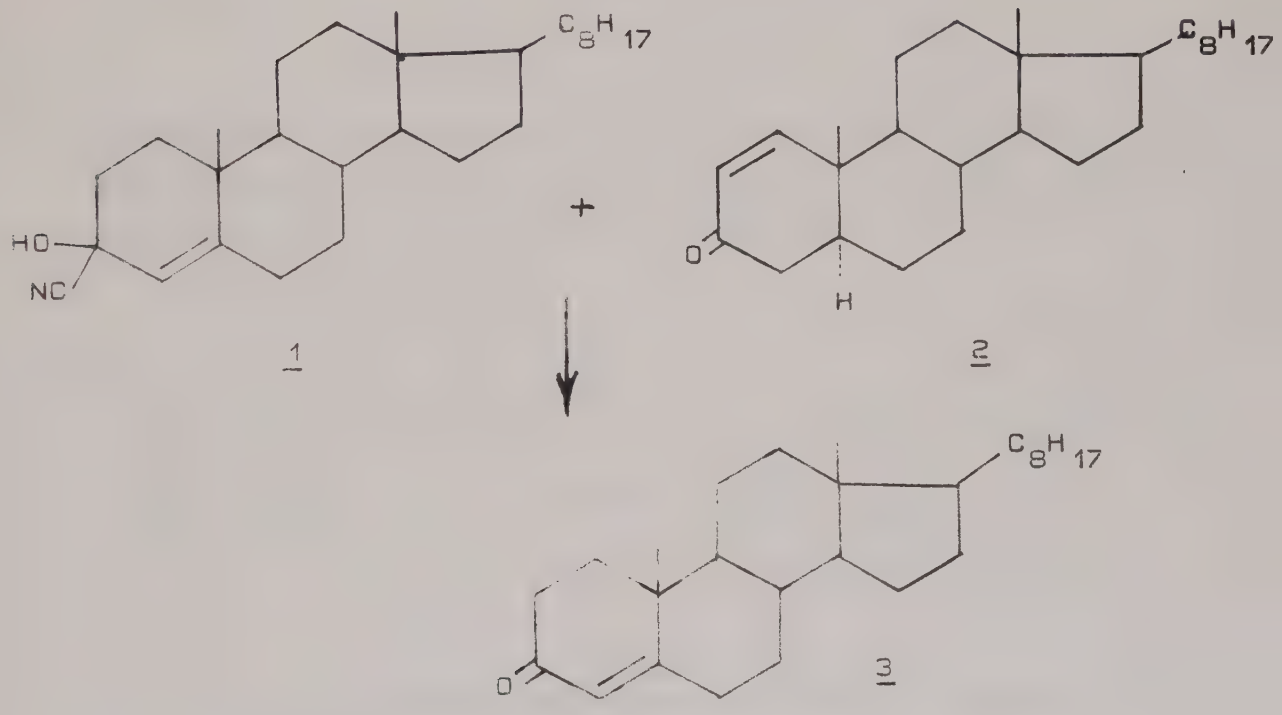
Puisqu'il est connu que les cyanhydrines peuvent constituer des agents d'hydrocyanation[9] :



Le problème consiste ici à essayer de distinguer entre une hydrocyanation intramoléculaire, c'est à dire la migration 1-3 du cyano et une hydrocyanation intermoléculaire telle que celle figurée ci-dessus.

Pour cela, on a opposé* la cyanhydrine provenant d'une énone donnée, la Δ^4-cholesténone-3, à une autre énone dans diverses conditions opératoires.

Lorsque la cyanhydrine 1 est opposée à l'énone 2, dans des proportions respectives 2:1, dans le diméthylformamide, en présence ou en l'absence de NH_4Cl, on constate seulement une réaction partielle de rétrohydrocyanation sans qu'il y ait eu hydrocyanation de l'énone 2 :



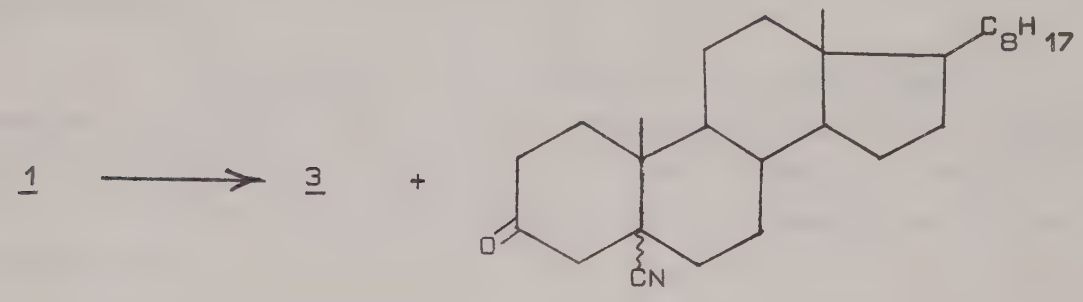
Cela indique seulement que l'acide cyanhydrique libéré n'est pas capable d'effectuer une réaction d'hydro-

---

* La préparation et l'étude des cyanhydrines insaturées sont détaillées dans la seconde partie de ce chapitre.

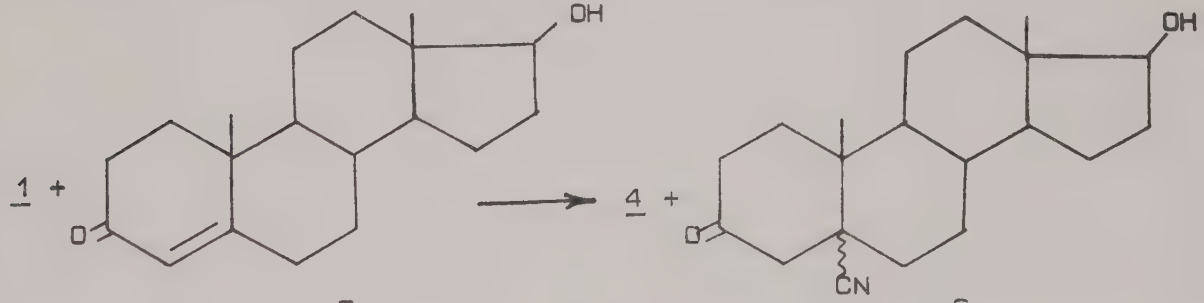
cyanation, en l'absence de catalyse par l'anion cyanure.

Après avoir vérifié qu'en présence de Na_2CO_3, dans le diméthylformamide, la cyanhydrine 1 conduit bien aux produits d'addition conjuguée 4 :



4

nous avons opposé, dans ce même milieu, cette cyanhydrine 1 à la testostérone 5. On observe alors la formation du produit d'addition conjuguée 6 de cette énone :



5 6

Les rendements en cyanocétones 6 (à partir de 5) et 4 (à partir de 1) sont respectivement de 68 % et 47 % .

Une migration 1-3 du groupe CN à partir de la cyanhydrine 1 (hydrocyanation intramoléculaire) conduirait exclusivement au produit d'addition conjuguée 4.

L'obtention du produit d'addition conjuguée 6 provenant de l'énone 5 montre donc qu'il n'y a pas une intramolécularité de l'hydrocyanation.

En conclusion, les expériences rapportées ci-dessus semblent confirmer le schéma classique de la réaction d'hydrocyanation, tel qu'il a été établi par NAGATA [1] et exclure la possibilité d'une transposition intramoléculaire.

cyanhydrine $\rightleftharpoons$ β-cyanocétone

Il faut, par ailleurs, noter que nos études cinétiques (Cf. 2ème partie) sont également en accord avec le fait que l'énone est un intermédiaire entre la cyanhydrine et la β-cyanocétone.

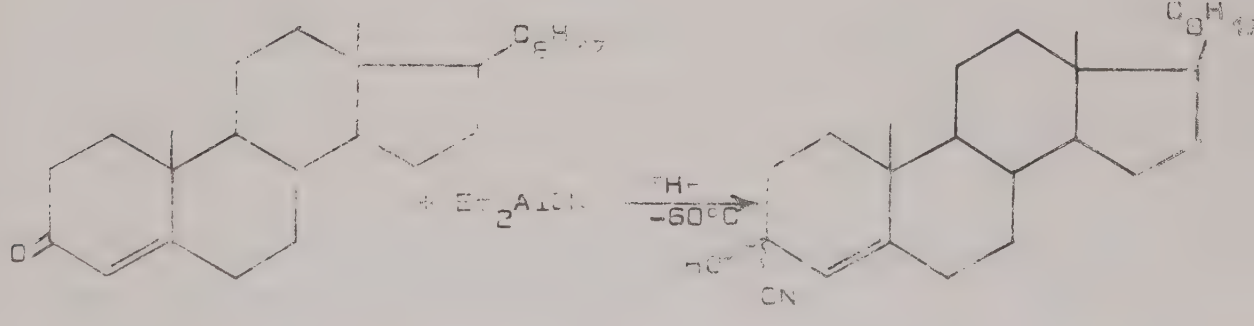
II.2. CONDENSATION DU CYANURE DE TRIMETHYLSILYLE SUR LES ENONES. CYANHYDRINES α - β ETHYLENIQUES.*

II.2.1. Données bibliographiques.

Ainsi qu'il a été dit plus haut, la formation de cyanhydrines à partir de cétones α-β éthyléniques est très difficile à réaliser à partir de l'anion cyanure ; l'addition 1-2 est, en effet, réversible et concurrencée par l'addition conjuguée[1]. En pratique, c'est donc toujours la β -cyanocétone qui est produite, dans les conditions usuelles d'hydrocyanation.

Cela explique que des voies indirectes ont été recherchées pour préparer ces composés.

NAGATA et Coll.[10] ont préparé une cyanhydrine en série cholesténique avec le cyanure de diéthylaluminium, à basse température :

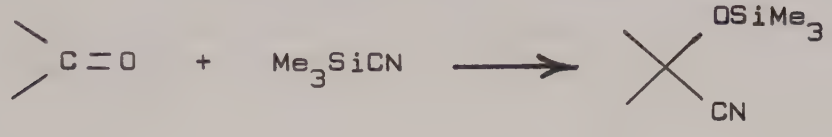


Un autre réactif puissant de transfert de groupe cyano est le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN)[11] dont les

---

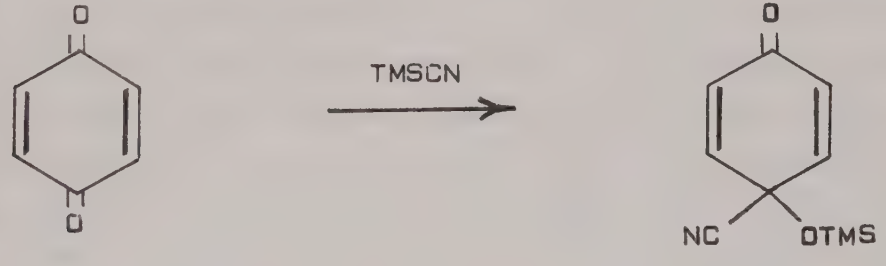
* Ce travail a donné lieu à une publication : C. AGAMI, M. FADLALLAH, Tetrahedron, sous presse.

condensations sur la fonction carbonyle connaissent actuellement un fort développement[12] :



Les premiers travaux [13,14] qui traitent de cette réaction datent d'une dizaine d'années et il est remarquable que la quasi-totalité des substrats étudiés sont des aldéhydes et des cétones saturés. Les deux exemples où cette réaction a été appliquée aux cétones insaturées sont les suivants :

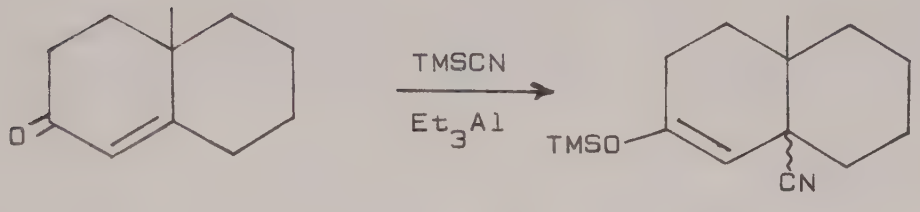
1) Le TMSCN protège sélectivement une fonction cétone de la parabenzoquinone[15] :



2) Le TMSCN s'additionne exclusivement en 1-2 sur la méthyl-3 pentène-3 one-2[16] :

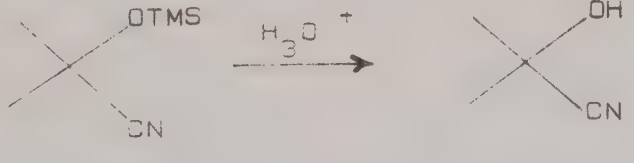
En ce qui concerne les aldéhydes insaturés, EVANS et Coll.[14] ont montré aussi que le TMSCN réagit avec l'acroléine pour conduire au produit d'addition 1-2.

Récemment, UTIMOTO et Coll.[17] ont montré, avec une octalone, qu'en présence d'une quantité stoechiométrique de triéthylaluminium, le cyanure de triméthylsilyle conduit à une addition 1-4 :



Une espèce intermédiaire Et_3AlCN^- est invoquée pour expliquer cette addition conjuguée.

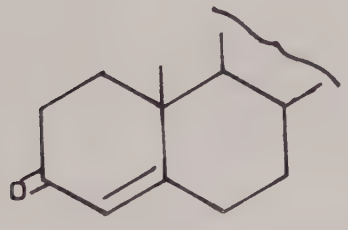
Il est intéressant de noter que, dans la première description[14] de ces composés, il avait été rapporté que les cyanhydrines silylées conduisent aux cétones correspondantes lorsqu'elles sont soumises à une hydrolyse en milieu acide ou basique. La possibilité d'une telle réaction en milieu acide a été contestée par GASSMAN et TALLEY[18], qui ont, en fait, montré que, dans ce milieu, ce sont les cyanhydrines correspondantes qui sont formées.



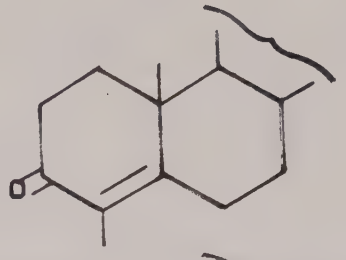
Ce travail rapporte des résultats relatifs à la formation de cyanhydrines silylées et de cyanhydrines à partir de cétones insaturées ainsi que des informations sur la stéréochimie de cette condensation

II.2.2. Synthèse des cyanhydrines silylées

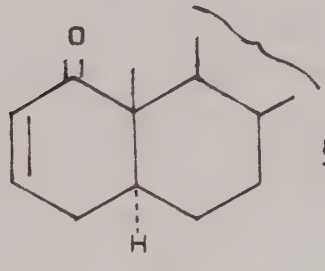
La méthode utilisée pour synthétiser les cyanhydrines silylées insaturées est la même que celle appliquée par EVANS et Coll.[16] aux cétones saturées. Elle consiste à condenser le cyanure de triméthylsilyle avec la cétone insaturée en présence d'iodure de zinc comme catalyseur.
Cette condensation a été réalisée sur quatre énones stéroïdiques : cholestène-4 one-3 3, méthyl-4 cholestène-4 one-3 7, cholestène-2 one-1 (5α) 8 et cholestène-1 one-3 (5α) 2.



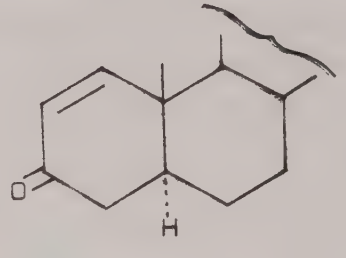
3



7

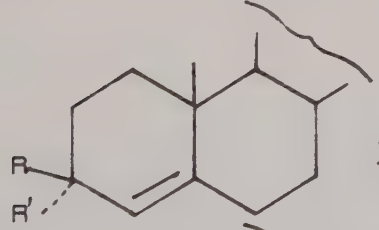


8

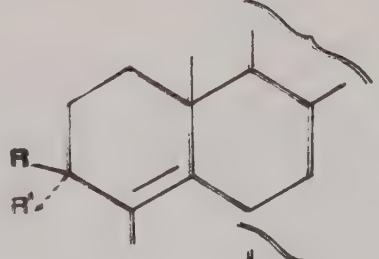


2

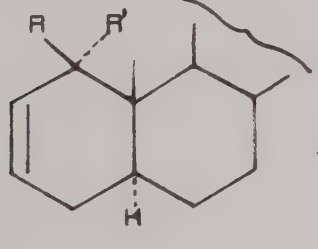
Les cyanhydrines silylées 9, 10, 11 et 12 sont alors respectivement obtenues :



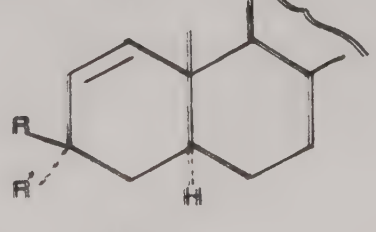
9



10



11

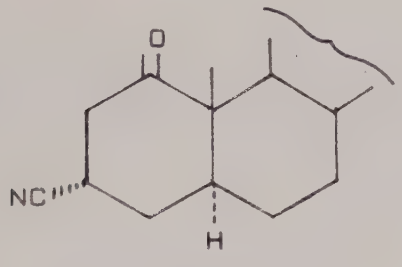


12

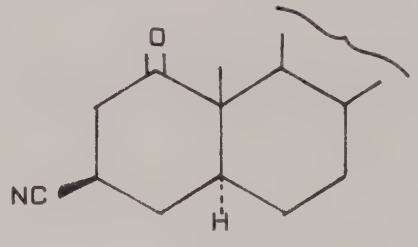
a R = Me_3SiO, R' = CN

b R = CN, R' = Me_3SiO

Il est à signaler que le composé 11 est accompagné des deux cyanocétones épimères 13a et 13b qui sont des produits d'addition 1-4 dont les configurations ont été déterminées selon la méthode décrite au chapitre précédent. Ces deux cyanocétones sont cependant minoritaires (rendement : 12 %).

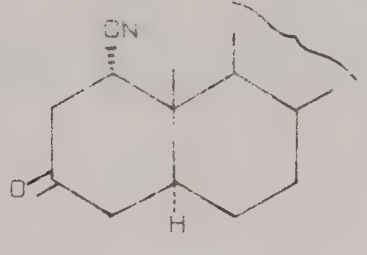


13a



13b

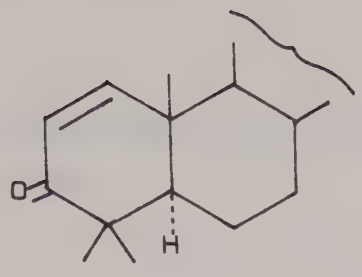
En revanche, le composé 12 est accompagné d'une quantité notable (rendement : 29 %) du produit d'addition 1-4, la cyano-1α cholestanone-3 (5α) 14 :



14

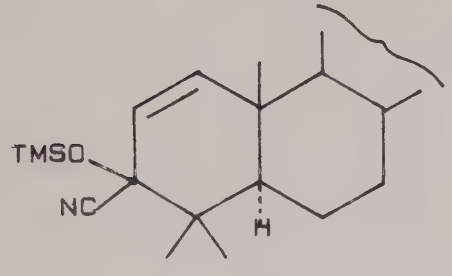
Il a été vérifié que ces composés d'addition 1-4 (13 et 14) correspondent bien à ceux qui sont obtenus par hydrocyanation conjuguée à partir de cyanure de potassium.

La condensation de TMSCN avec la diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 (5 α) 15 est un cas particulier

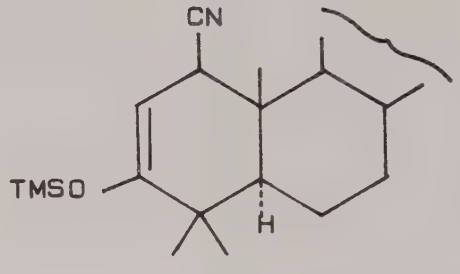


15

puisqu'elle ne conduit pas au produit d'addition 1-2 attendu 16 mais uniquement au produit d'addition 1-4 17.



16



17

Les raisons de cette anomalie tiennent vraisemblablement à la présence du groupe gem-diméthyle en C-4 qui provoque des déformations classiques du cycle A des stéroïdes.

II.2.3. Stéréochimie de l'addition du cyanure de triméthylsilyle.

Le tableau I rassemble des données concernant les cyanhydrines silylées, 9, 10, 11 et 12 :

TABLEAU I

Composé	Rdt (%)*	F(°C)≠	[^{13}C]RMN (δ ppm)		
				CN	C(OTMS)(CN)
9	90	92-93	9a	118.5	68.9
			9b	122.9	66,4
10	90	110-112	10a	121.8	71.9
			10b	123.3	70.7
11	85	63-65	11a	120.6	76.3
			11b	122.9	72.3
12	61	109-110	12a	122.1	69.7

* Le rapport a/b est d'environ 75/25 pour les composés 9, 10 et 11 ; dans le cas de 12, seul l'isomère 12a est décelable.

≠ Le point de fusion indiqué, dans le cas des composés 9, 10 et 11 est celui du mélange des composés a et b, qui n'ont pas été séparés.

Les spectres de [^{13}C] RMN montrent qu'il se forme deux stéréoisomères correspondants aux composés 9, 10 et 11 : il s'agit des cyanhydrines silylées provenant d'une attaque du carbonyle par la face α (9a, 10a et 11a) ou par la face β (9b), 10b et 11b). La cholestène-1 one-3 conduit au seul composé 12a résultant d'une attaque par la face α .

Du fait de l'encombrement stérique (effets γ et δ [19]) dû à une interaction diaxiale plus importante avec le groupe OTMS qu'avec CN, les données de [^{13}C] RMN montrent que les atomes de carbone des groupes CN sont plus déblindés lorsque ce groupe est équatorial (9b, 10b et 11b) et qu'il en est de même pour les atomes de carbone porteurs des deux fonctions lorsque le groupe triméthylsilyle est équatorial (9a, 10a et 11a).

Il est alors possible, en admettant que le temps de relaxation de chacun des deux atomes de carbone considérés ne varie pas selon la configuration, de calculer, d'après l'intégration, que la proportion du composé d'addition correspondant à une attaque par la face α est d'environ 75 % du mélange de stéréoisomères.

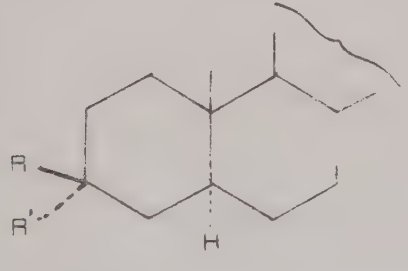
Ces attributions ont été vérifiées en observant le spectre de [^{13}C] RMN du produit d'addition de TMSCN sur la tertiobutyl-4 cyclohexanone. Il a en effet été montré [16], par une corrélation chimique, que le rapport des isomères 18b et 18a est de 1:9 :

18a

18b

On retrouve bien ici les mêmes phénomènes qu'en série stéroïde ; les déplacements chimiques respectifs du carbone de CN et du carbone 1 sont égaux à 121.2 et 65.6 pour 18b et à 119.8 et 70.1 pour 18a.

La condensation de TMSCN sur la cholestanone-3 (5 α) nous permet d'observer un phénomène comparable : l'isomère majoritaire 19a représente 80 % du mélange des isomères 19a et 19b (les déplacements chimiques respectifs du cyano et du carbone 3 sont égaux à 122.2 et 72.2 pour 19a et 123.1 et 68.0 pour 19b).

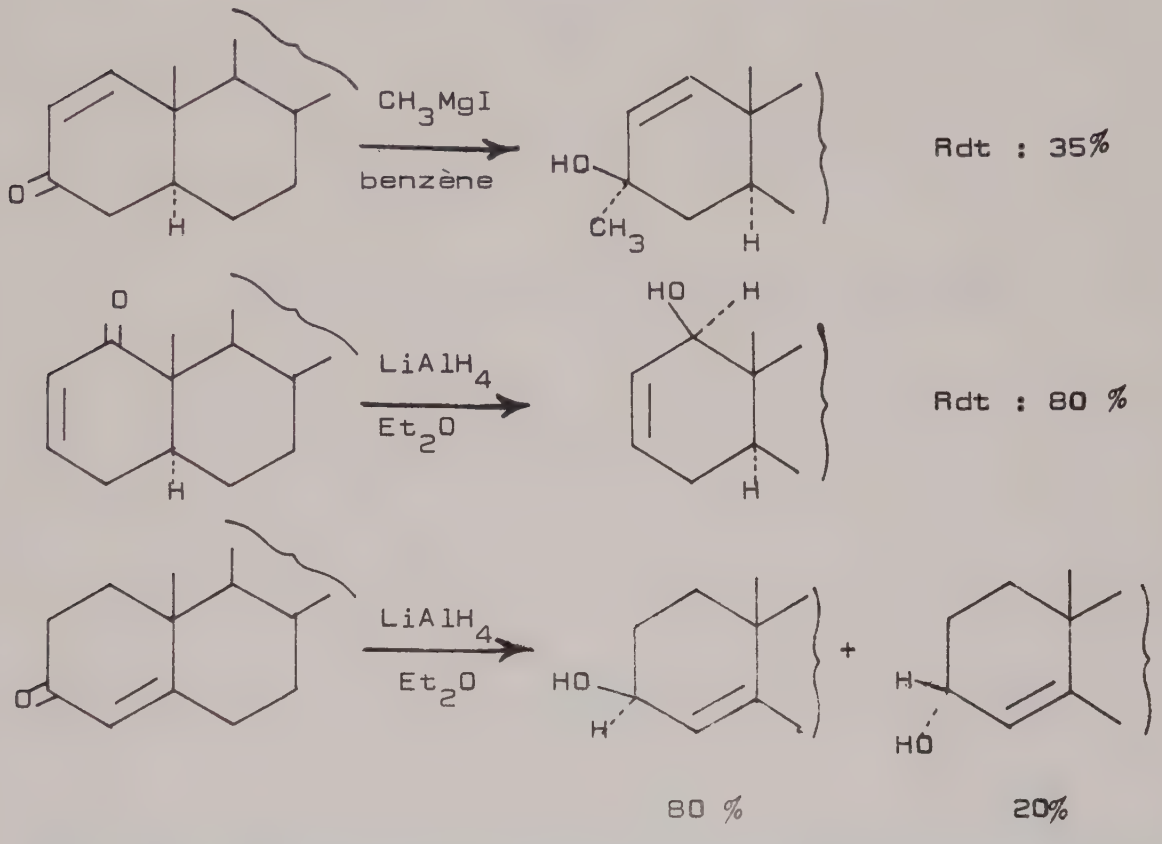


19a R = OTMS, R' = CN

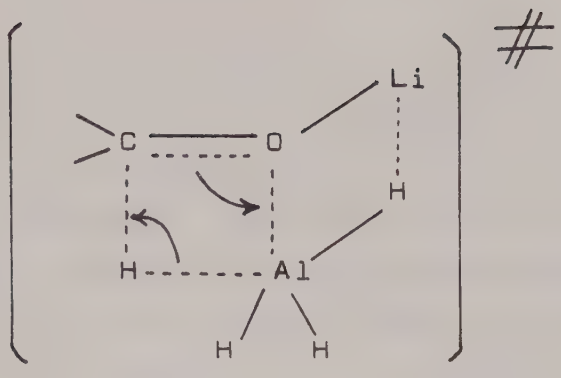
19b R = CN, R' = OTMS

En série stéroïde insaturée donc, l'isomère majoritaire résulte toujours d'une attaque par la face α . Cette

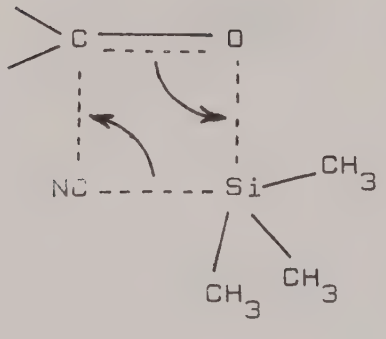
même stéréochimie a déjà été observée pour les additions sur les céto-3 Δ^1,Δ^2 ou Δ^4 stéroïde[20] d'autres réactifs : hydrures métalliques et organométalliques, par exemple :



L'analogie stéréochimique entre l'action du cyanure de triméthylsilyle et celle de $LiAlH_4$ sur les cétones peut correspondre aussi à une analogie de mécanisme. D'après ASHBY[21], cette dernière réaction implique fondamentalement un "transfert électronique à quatre centres"



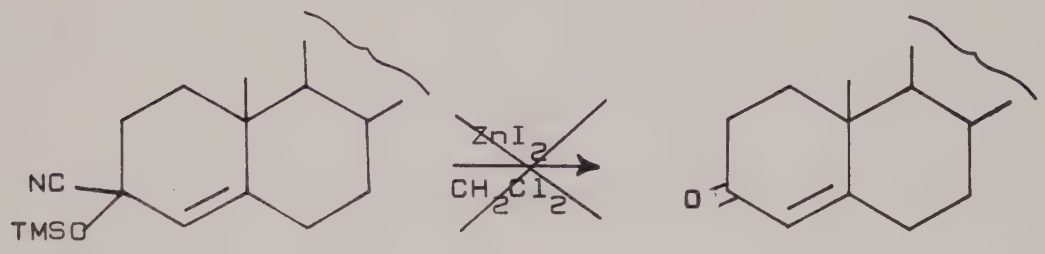
On peut donc admettre qu'un tel transfert :



rend également compte de la réaction de cyanosilylation, en accord avec le mécanisme proposé par LIDY et SUNDERMEYER[13].

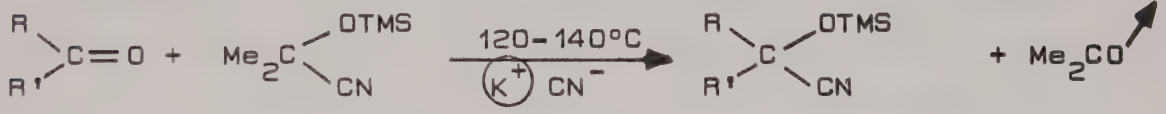
La stéréochimie observée pour cette réaction semble bien résulter d'un contrôle cinétique ainsi que l'ont proposé EVANS et Coll.[16] qui ont remarqué que le rapport 18b/18a égal à 10/90 est sensiblement différent du rapport calculé (22/78) à partir des valeurs A pour un mélange à l'équilibre. Nous avons pu nous assurer que, dans nos conditions expérimentales, la réaction inverse ne se produit pas et qu'il y

a donc là une indication supplémentaire en faveur d'un contrôle cinétique de la condensation, de la façon suivante : un mélange de cholestène-2 one-1 8 et du composé 9 provenant de la condensation de TMSCN sur la cholestène-4 one-3 3, placé dans les conditions de la condensation, en présence de ZnI_2, n'évolue pas avec le temps. Il y a donc ici absence de transcyanosilylation. Ce qui signifie que dans nos conditions expérimentales il n'y a pas d'élimination du TMSCN :



9 3

La présence d'une telle réaction de rétrocyanosilylation a cependant été observée par EVANS et TRUESDALE[22] :

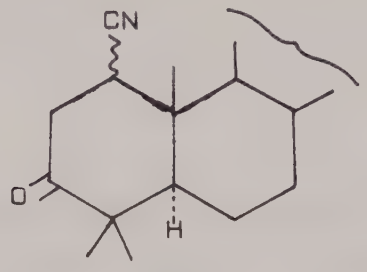


Dans ce cas cependant, une température élevée et une catalyse par l'anion cyanure [le contre-ion K^+ étant complexé par un éther-couronne] sont nécessaires.

II.2.4. Formation des cyanhydrines.

Les composés 9, 11 et 12 ont été hydrolysés en milieu acide et conduisent alors aux cyanhydrinescorrespondantes ; leurs spectres de (^{13}C) RMN (Cf. Partie expérimentale) possèdent les mêmes caractéristiques que ceux des cyanhydrines silylées tels qu'ils sont discutés ci-dessus.

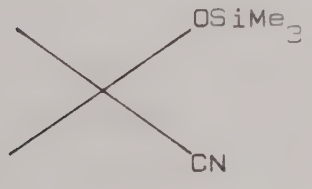
L'éther d'énol silylé 17 conduit par hydrolyse acide à deux β-cyanocétones épimères 20 :

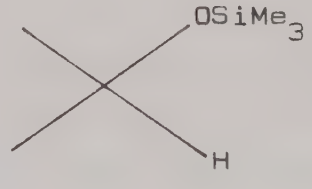


20

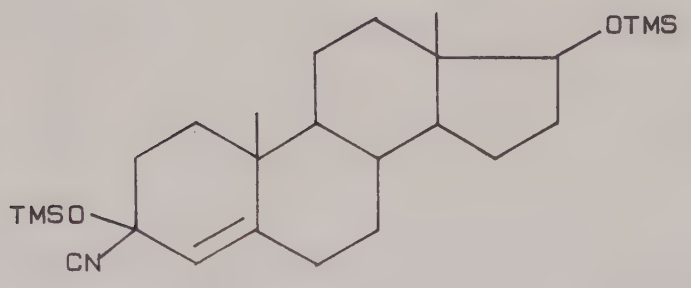
Malgré une étude en (^{1}H) RMN à 250 MHz, la configuration de chacun de ces épimères (obtenus en proportions voisines) n'a pu être déterminée. A cause de la déformation du cycle A, les méthodes de détermination de configuration décrites au chapitre I ne peuvent pas s'appliquer ici.

Il est à noter que l'hydrolyse d'un éther silylé géminé à un groupe cyano est plus difficile que celle d'un éther silylé ordinaire :





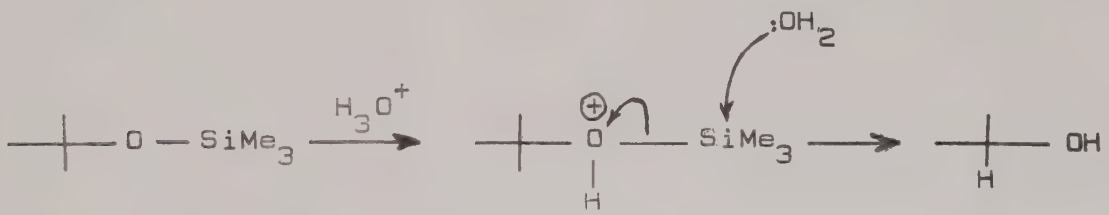
Nous avons en effet observé que l'action du TMSCN sur la testostérone 5 conduit au composé 21 suivant*:



21

Lors des différents essais de purification (par exemple lors de chromatographie sur gel de silice) ce produit se décompose avec hydrolyse très rapide de l'éther silylé en C-17, dans des conditions ou l'éther silylé en C-3 est stable.

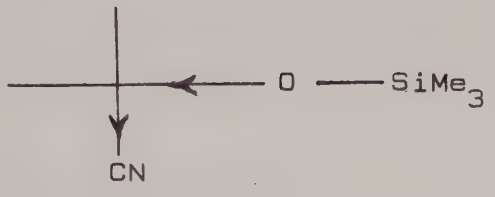
Il est admis[23] que le mécanisme d'hydrolyse acido-catalyse des éthers d'énols silylés est le suivant :



---

*Ainsi qu'il est expliqué ci-dessous, ce composé n'a pu être suffisament purifié pour que la configuration du carbone en 3 puisse être déterminée avec précision.

La présence d'un groupe cyano entraîne une déficience électronique rendant l'atome d'oxygène moins basique :



et de ce fait la catalyse par l'ion hydrogène est défavorisée.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les indications générales concernant le traitement du produit réactionnel et les identifications spectroscopiques sont les mêmes que celles indiquées dans la partie expérimentale du chapitre I (p. 6).

Synthèses des énones : Les substrats ont été préparés selon des modes opératoires connus : cholestène-4 one-3[24], cholestène-1 one-3 (5 α)[25], méthyl-4 cholestène-4 one-3[26], cholestène-2 one-1 (5 α)[27], diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 (5 α)[28], cholestanone-3 (5 α)[29]. La testostérone et le tertiobutyl-4 cyclohexanone sont des produits commerciaux (Fluka).

Essais de transhydrocyanation entre la cyanhydrine* de la cholestène-4 one-3 1 et la cholestène-1 one-3 2.

On met en contact la cyanhydrine 1 (0,2 g) avec la cétone 2 (0,1 g) dans un mélange DMF-eau (9 : 1) (5 mL)≠. On chauffe à reflux pendant 1 heure.

Le traitement habituel permet d'isoler un solide blanc, dont la chromatographie sur couche mince et le spectre I.R. montrent qu'il ne contient pas de β-cyanocétone (par comparaison avec des échantillons authentiques des β-cyanocétones provenant des énones 1 et 2).

---

* La description de la préparation de cette cyanhydrine figure ci-dessous (p.41).

≠ Une expérience similaire faite en présence de NH_4Cl (0,007 g) conduit au même résultat.

Traitement de la cyanhydrine 1 en milieu basique.

Une solution de la cyanhydrine 1 (0,25 g) dans le DMF (9 ml) est portée à reflux pendant 15 min., en présence d'une solution de Na_2CO_3 à 10 % (1 mL).

Le traitement habituel et la chromatographie sur colonne de gel de silice permettent d'isoler les produits suivants :

a) Cholestène-4 one-3 3 (E.P:E) = 91:9)(0,119 g). Rdt : 48%
F : 78-80°C (litt[24] F : 82°C)

b) Cyano-5 β cholestanone-3 4a (E.P : E = 91 : 9)
(0,062 g) Rdt : 24 %
F : 126-128°C (litt[30] F : 127-128°C)

c) Cyano-5 α cholestanone-3 4b (E.P : E = 90:10)
(0,072 g) Rdt : 28 %
F : 182-184°C (litt[30] F : 182-184°C)

Réaction entre la cyanhydrine 1 et la testostérone 5 en milieu basique.

On met en contact la cyanhydrine 1 (0,238 g) avec la cétone 5 (0,084 g) dans le DMF (9 ml), en présence d'une solution de Na_2CO_3 à 10 % (1 mL). On chauffe à reflux pendant 2 heures.

Le traitement habituel et la chromatographie sur colonne de gel de silice permettent de séparer les composés suivants :

a) Cholestène-4 one-3 3 (E.P:E = 91:9), (0,093 g) Rdt : 41 %
(à partir de 1)
F : 78-81°C (litt[24] F : 82°C)

b] Cyano-5β cholestanone-3 4a [E.P:E = 88:12][0,054 g]
Rdt : 23 % [à partir de 1].
F : 125-127°C [litt[30] F : 127-128°C]

c] Cyano-5 α cholestanone-3 4b [E.P:E = 85:15][0,059 g]
Rdt : 24 % [à partir de 1]
F : 183-184°C [litt[30] F : 182-184°C]

d] Testostérone 5 [E.P:E = 45:55][0,034 g], il reste 40 % du produit de départ.
F : 152-154°C [litt[31] F : 152-153,5°C]

e] Cyano-5 α hydroxy-17β androstanone-3 6b [E.P:E = 40:60] [0,032 g] Rdt : 35% [à partir de 5]
F : 240-242°C [litt[32] F : 239-241°C]

f] Cyano-5 β hydroxy-17β androstanone-3 6a [E.P:E = 20:80] [0,03 g] Rdt : 33 % [à partir de 5]
F : 214-216°C [litt[32] F : 214-216°C]

Préparation du cyanure de triméthylsilyle [TMSCN] :

Le TMSCN a été préparé à partir de cyanure d'argent et de chlorure de triméthylsilyle[16]. Il a été constaté que le produit commercial [Aldrich] est le plus souvent moins efficace que celui préparé au laboratoire.

Cholestène-4 one-3 3

Cyanhydrine silylée 9 : la cholesténone 3 [0,25 g] et le TMSCN [0,1 mL] sont dissous dans le chlorure de méthylène [3 mL] en présence de ZnI_2 [0,025 g] et le mélange est agité sous argon pendant 2 min., à 20°C.

Le traitement habituel et la chromatographie sur colonne de gel de silice [E.P:E = 99:1], permettent d'isoler la cyanhydrine silylée 9.

Rendement, F, [^{13}C] RMN : CF Tableau I.

IR(CCl_4) : 2230, 1652, 1250 et 1090.

(^1H)RMN ($CDCl_3$) :

5.25	1H	singulet
0.25	9H	singulet

Analyse : $C_{31}H_{53}NOSi$

Calc. %	:	C	77.02	H	10.97
Tr. %	:		76.82		10.6

Cyanhydrine : Le composé 9 précédent (0.43 g) est dissous dans un mélange d'acide chlorhydrique 3M (2 mL) dans l'éther éthylique (10 mL). On laisse pendant 30 h., à 20°C.

Le traitement habituel conduit à la cyanhydrine.

Rdt : 95 %

F : 140-142°C (litt[10] : 130-137°C)

IR (CCl_4) : mêmes caractéristiques que celles de la litt.[10]

(^1H) RMN ($CDCl_3$) :

5.32	1H	singulet

(^{13}C) RMN ($CDCl_3$) : 117.1 et 67.4 (isomère majoritaire)
122.3 et 65.2 (isomère minoritaire)

Méthyl-4 cholestène-4 one-3 7

Cyanhydrine silylée 10 : Les cyanhydrines silylées 10a et 10b sont obtenues selon le mode opératoire précédent, mais le temps de réaction est ici de 5 h.

Rendement, F, (^{13}C) RMN : Cf Tableau I)

I.R. (CCl_4) : 2230, 1670, 1250, 1110.

(^1H) RMN ($CDCl_3$) :

1.75	3H	singulet
0.25	9H	singulet

Analyse : $C_{32}H_{55}NOSi$

Calc. %	:	C	77.26	H	11.05
Tr. %	:		77.16		10.75

Cholestène-2 one-1 (5 α) 8

Cyanhydrine silylée 11 : Le mode opératoire précédent (temps de réaction : 25 min.) conduit aux cyanhydrines silylées 11a et 11b. (Eluant EP:E = 99:1).
Rendement, F, (^{13}C) RMN : Cf Tableau I.
I.R (CCl_4) : 2230, 1650, 1250 et 1095.
(^1H) RMN ($CDCl_3$) :

5.85	1H	massif
5.52	1H	doublet (J = 10 Hz)
0.25	9H	singulet

Analyse : $C_{31}H_{53}NOSi$

Calc. %	:	C	77.02	H	10.97
Tr. %	:		77.34		10.94

La chromatographie sur colonne de gel de silice permet de séparer aussi les deux produits d'addition 1-4 épimères :

a) Cyano-3 β cholestanone-1 (5 α) 13b (Eluant : EP:E = 90:10)
Rendement : 6 %
F : 179-180°C
IR (CCl_4) : 2243 et 1722
(^1H) RMN ($CDCl_3$) (250 MHz) :

2.34-2.97 3H massif (H en 3α et CH_2 en 2)

Analyse : $C_{28}H_{45}NO$:

Calc. %	:	C	81.75	H	10.94	N	3.40
Tr. %	:		81;91		11.22		3.40

b] Cyano-3 α cholestanone-1 [5 α] 13a [Eluant : EP:E = 70:30]

Rendement : 6 %

F : 185-187°C.

I.R. [CCl_4] : 2240 et 1720

[^1H] RMN [$CDCl_3$] [250 MHz] :

3.32	1H	massif	[H en 3β]
2.83	1H	doublet de doublet J=13 et J =7 Hz	[H en 2β]
2.33	1H	Triplet de doublet J = 13, 2 et 2 Hz	[H en 2α]

Analyse : $C_{28}H_{45}NO$

Calc. %	:	C	81,75	H	10,94	N 3,40
Tr. %	:		81·74		10·83	3,23

Cyanhydrine : Le composé 11 est mis en contact avec de l'acide sulfurique à 50% (2mL) dans CCl_4 pendant 72 h à reflux. La cyanhydrine (rendement 40% est isolée par chromatographie sur colonne de gel de silice (E.P:E = 95:5).

F : 126-128°C

I.R[CCl_4] : 3615, 2340, 2240 et 1660.

[^1H] RMN [$CDCl_3$] :

5.92	1H	massif
5.32	1H	doublet [J = 10 Hz]

[^{13}C] RMN [$CDCl_3$] :

120.1 et 75.0 [isomère majoritaire]

122.6 et 72.0 [isomère minoritaire]

Analyse : $C_{28}H_{45}NO$

Calc. %	:	C	81.75	H	10.95
Tr. %	:		81.69		11.01

Cholestène-1 one-3 2

Cyanhydrine silylée 12 : Le mode opératoire est identique à celui utilisé avec la cholestène-4 one-3 (E.P:E = 99:1).
Rendement, F, (^{13}C) RMN : Cf Tableau I
I.R.(CCl_4) : 2235, 1670, 1250 et 1090.
(^1H) RMN :

6.06	1H	doublet J = 10 Hz
5.46	1H	doublet J = 10 Hz
0.25	9H	singulet

Analyse : $C_{31}H_{53}NOSi$

Calc.	%	:	C 77.2	H	10.97
Tr.	%	:	76.89		11.01

La chromatographie conduit aussi à la cyano-1 cholestanone-3 14[9] (E.P:E = 88:12) (rendement : 29 %)

Cyanhydrine : On opère comme dans le cas du composé 9 (temps de réaction : 2 h, à reflux).
Rendement : 90 %
F : 117-119°C.
I.R. (CCl_4) : 3600, 2335, 2240 et 1675.
(^1H) RMN ($COCl_3$)

6.15	1H	doublet	J = 10 Hz
5.45	1H	doublet	J = 10 Hz

(^{13}C) RMN($COCl_3$)

122.2 et 68.3

Analyse : $C_{28}H_{45}NO$

Calc.	%	:	C 81.75	H	10.95
Tr.	%	:	81.59		11.19

Diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 [5 α] 15

Le mode opératoire précédent [temps de réaction : 15 min.] conduit au composé 17.

Rdt : 70 %

F : 136-137°C

I.R.[CCl_4] : 2240, 1660, 1250 et 1100

[^1H] RMN

4.62	1H	doublet	J = 7 Hz
3.02	1H	doublet	J = 7 Hz
0.23	9H	singulet	

[^{13}C] RMN [$CDCl_3$] :

160.2 [C - 3], 120.1 [CN] et 94.9 [C - 2].

Analyse : $C_{33}H_{57}NOSi$

Calc.	:	C	77.8	H	10.81
Tr.	:		78.07		10.86

Cyanocétones 20 : L'hydrolyse effectuée comme celle du composé 9 [temps de réaction : 5 h] conduit aux deux cyanocétones épimères 20 séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice [E.P:E = 85:15 et 80/20].

1er isomère

Rdt : 50 %

F : 139-140°C

IR[CCl_4] : 2235 et 1720

[^1H] RMN à 250 MHz [$CDCl_3$] :

3.10	1H	doublet de doublet	J = 7 et 2 Hz
2.94	1H	doublet de doublet	J = 17 et 7 Hz
2.60	1H	doublet de doublet	J = 17 et 2 Hz

Analyse : $C_{30}H_{49}NO$

Calc. %	:	C	82.37	H	10.76
Tr. %	:		82.21		10.83

2ème isomère :

Rdt : 45 %

F : 166-167°C

I.R.(CCl_4) : 2240 et 1725

(^1H) RMN à 250 MHz ($CDCl_3$) :

3.14	1H	doublet de doublet	J = 6 et 2 Hz
2.72	1H	doublet de doublet	J = 16 et 6 Hz
2.60	1H	doublet de doublet	J = 16 et 2 Hz

Analyse : $C_{30}H_{49}NO$

Calc. %	:	C	82.37	H	10.76
Tr. %	:		82.06		10.91

Cyanhydrines silylées 18 de la t-butyl-4 cyclohexanone :

Ces composés sont préparés selon EVANS et coll.[16].

Cyanhydrine de la cholestanone-3 (5 α) 19 : Le mélange 19a et 19b est obtenu à partir de la cholestanone-3 (5 α) selon le mode opératoire précédent (temps de réaction: 20 min.) Rdt : 93 %

F : 95-96°C

IR (CCl_4) : 2230, 1250 et 1100

Analyse : $C_{31}H_{55}NOSi$

Calc. %	:	C	76.70	H	11.34
Tr. %	:		76.71		11.23

Essai de transcyanosilylation :

La cyanhydrine silylée 9 (0.120 g) et la cholestène-2 one-1 8 (0.096 g) sont dissous dans le chlorure de méthylène (5 mL) en présence de ZnI_2 (0.025 g). La chromatographie en couche mince d'échantillons de cette solution ne montre aucune évolution du mélange des produits mis en contact : après 24 h, aucune trace du composé 3 n'est décelable.

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

En conclusion, il ressort principalement de cette étude stéréochimique que, mis à part deux cas particuliers, le produit cinétique de l'hydrocyanation conjuguée est bien celui qui comporte une liaison C-CN axiale. La différence de comportement surprenante au premier abord, entre la série Δ^1 stéroïdique et octalinique correspondante a pu être expliquée par un contrôle stéréoélectronique, en observant éventuellement les échanges entre le groupe cyano et le cyanure marqué. Des études de stéréochimie statique par spectrométrie de RMN à haut champ, confirmées par l'étude des alcools de réduction, ont permis d'établir une méthode simple de détermination de la configuration des cyanocétones.

En ce qui concerne l'hydrocyanation non conjuguée, il apparaît que le cyanure de triméthylsilyle est un excellent réactif pour l'addition 1-2 des cétones insaturées puisqu'il permet d'accéder à leurs cyanhydrines, composés pratiquement inconnus jusqu'alors.

B I B L I O G R A P H I E

[1] W. NAGATA et M. YOSHIOKA, Hydrocyanation of conjugated carbonyl compounds dans Organic Reactions, Wiley, New York, 25, 255 [1977].

[2] R.B. WOODWARD et R. HOFFMANN, The Conservation of Orbital Symmetry, Verlag, Weinheim, 114 [1970].

[3] M. SANO, H. ADACHI et H. YAMAKERA, Bull. Chem. Soc. Jap., 55, 1022 [1982].

[4] J.A. BERSON, Accounts Chem. Res., 5, 406 [1972]

[5] F.G. KLARNER, Tetrahedron Letters, 3611 [1971].

[6] R.C. COOKSON et J.E. KEMP, Chem. Comm., 385 [1971].

[7] N.D. EPIOTIS, J. Am. Chem. Soc., 95, 1206 [1973].

[8] M.T. ZOECKLER et B.K. CARPENTER, J. Am. Chem. Soc., 103, 7661 [1981].

[9] S. JULIA, H. LINARES et P. SIMON, Bull. Soc. Chim. Fr., 2471 [1963].

[10] W. NAGATA, M. YOSHIOKA et M. MORAKAMI, J. Am. Chem. Soc., 94, 4644 [1972].

[11] E.W. COLVIN, Chem. Soc. Rev., 7, 15 [1978].

[12] W.C. GROUTAS et D. FELKER, Synthesis, 861 [1980].

[13] W. LIDY et W. SUNDERMEYER, Chem. Ber., 106, 587 [1973].

[14] D.A. EVANS, L.K. TRUESDALE et G.L. CAROLL, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 55 [1973].

[15] D.A. EVANS, J.M. HOFFMAN et L.K.TRUESDALE, J. Am. Chem. Soc., 95, 5822 [1973].

[16] D.A. EVANS, G.L. CAROLL et L.K. TRUESDALE, J. Org. Chem., 39, 914 (1974).

[17] K. UTIMOTO, M. OBAYASHI et Y. SHISHIYAMA, Tet. Lett., 3389 (1980).

[18] P.G. GASSMAN et J.J. TALLEY, Tet. Lett., 3773 (1978).

[19] A. GAUDEMER, Détermination of configuration by NMR Spectroscopy, dans Stereochemistry, H.B. KAGAN, Ed. Thieme Stuttgart, vol. 1, 44 (1977).

[20] E. TOROMANOFF, Topics in stereochemistry, vol. 2, Interscience, New York, 157 (1967).

[21] J.R. BOONE et E.C. ASHBY, Topics in stereochemistry, vol. 11, Interscience, New York, 67 (1979).

[22] D.A. EVANS et L.K. TRUESDALE, Tet. Lett., 4929 (1973).

[23] W. CARRUTHERS, Some modern methods of organic synthesis, 2ème édition, Cambridge University Press, Cambridge, 310 (1978).

[24] L.F. FIESER, Organic synthesis, 35, 43 (1955).

[25] A.T. GLEN, W. LAWRIE et J. Mc. LEAN, J. Chem. Soc. C, 661 (1966).

[26] N.W. ATWATER, J. Am. Chem. Soc., 82, 2847 (1960).

[27] H.E. JOHNSON et D.G. CROSBY, J. Org. Chem., 27, 2205 (1962).

[28] P. FRANCOIS, A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. Fr., 2588 (1965).

[29] W.F. BRUCE, Organic Synthesis, 17, 43 (1937).

[30] W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDA, J. Org. Chem., 26, 2413 (1961).

[31] W.S. Johnson, W.A. VREDENBURGH et J.E. PIKE, J. Am. Chem. Soc., 82, 3409 (1960).

[32] H.B. HENBEST et W.R. JACKSON, J. Chem. Soc.(C), 2465 (1967).

DEUXIEME PARTIE

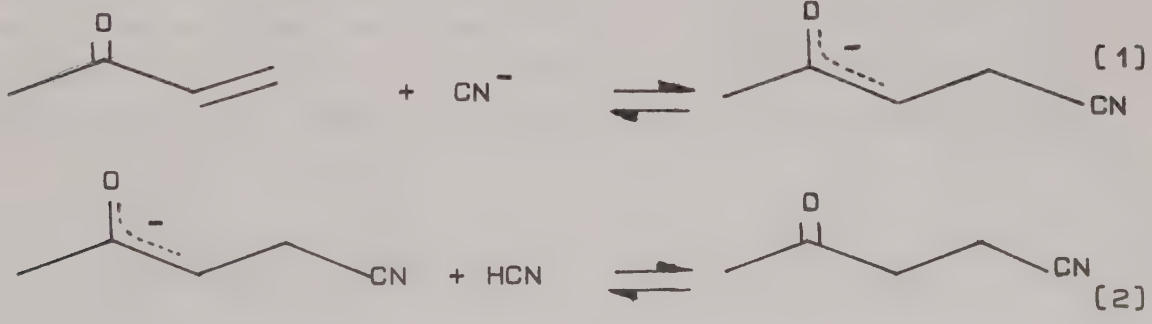
ETUDE CINETIQUE

I - INTRODUCTION

La réaction de Michaël, au sens large du terme[1], consiste en l'addition conjuguée de nucléophiles carbonés (groupe auquel l'anion cyanure appartient) sur une double liaison activée par un substituant attracteur.

Cette réaction, très importante sur le plan synthétique a donné lieu à fort peu de travaux cinétiques. Il est intéressant de noter qu'en fait c'est précisément le mécanisme de la réaction d'hydrocyanation conjuguée qui a été historiquement la première à avoir été examinée et que ces résultats ont ensuite servi de base pour l'étude de l'ensemble des réactions de Michaël.

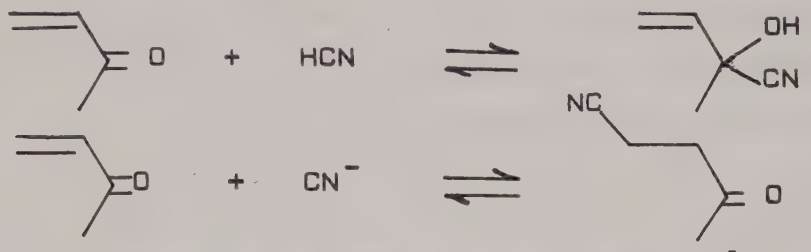
En effet, LAPWORTH[2] fut le premier, en 1904, à étudier le mécanisme de l'addition d'anion cyanure sur les cétones α-β éthyléniques. Ce mécanisme se déroule en deux étapes : la première est l'attaque de l'anion cyanure sur le carbone β du système éthylénique, elle est suivie par la protonation de l'anion formé :



La mise au point d'une méthode cinétique pour la réaction d'hydrocyanation a été faite par JONES[3] qui a confirmé le mécanisme ci-dessus. Il a démontré que l'étape limitante est celle de la formation du cyanoénolate (Eq.1). L'équation de vitesse établie est du second ordre :

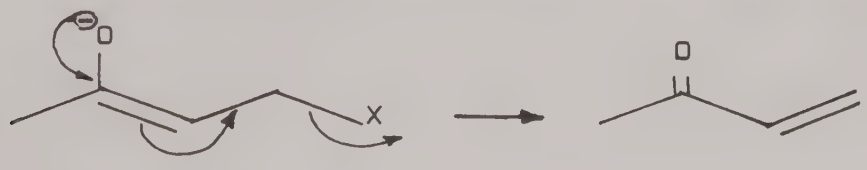
$$v = k\,[\text{énone}][CN^-]$$

Par la suite NAGATA[4] a observé que l'addition d'anion cyanure sur les cétones $\alpha-\beta$ éthyléniques conduit compétitivement aux produits d'addition 1-2 et 1-4 :



Selon ce schéma, l'addition 1-2 (Eq. 3) est un équilibre rapide, et l'addition 1-4 (Eq.4) conditionne la vitesse de la réaction.

En se basant sur l'hypothèse de JONES, INGOLD[1b] a généralisé le mécanisme en deux étapes pour la réaction de Michaël : dans tous les cas, l'étape déterminante de la vitesse est celle de l'attaque du nucléophile sur le carbone β du système conjugué. INGOLD a démontré la réversibilité de la réaction de Michaël et a donc établi que le mécanisme de la réaction inverse est une élimination E_1CB :



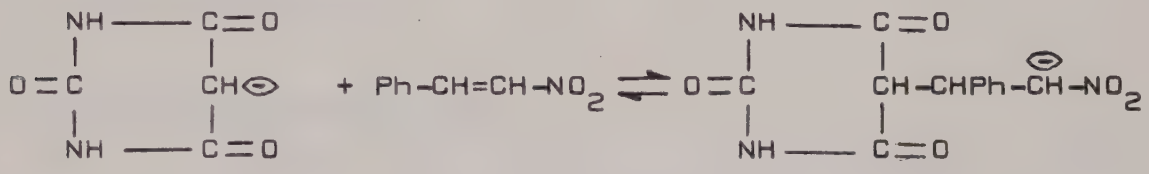
Cela a été confirmé par HINE et KAPLAN[5] qui ont étudié cinétiquement la décomposition d'un adduit de Michaël, le tétranitro-1,1,1,3 phényl-2 propane en nitroforme et β-nitrostyrène.

La classique mise au point[6] de BERGMANN, GINSBURG et PAPPO, qui date de 1959, ne rapporte aucun résultat d'ordre cinétique et à notre connaissance est la seule à traiter l'ensemble de la question. Il est, par conséquent, utile, dans la présente introduction, de décrire brièvement la plupart des données cinétiques concernant les additions d'anions sur les oléfines activées. Les points principaux de discussion sont les suivants :

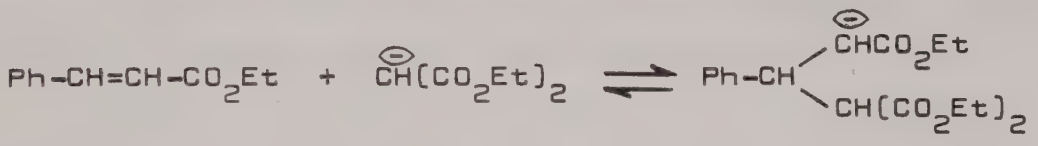
- Le mécanisme en deux étapes généralisé par INGOLD.
- Le caractère bimoléculaire de l'équation de vitesse.
- L'influence de la substitution de l'oléfine.

I.1. Addition des carbanions

La première étude cinétique d'une addition de carbanion sur une double liaison éthylénique porte sur la réaction de l'anion barbiturate avec le β-nitrostyrène. KAMLET et GLOVER[7] ont trouvé que son mécanisme correspond bien à celui d'INGOLD :

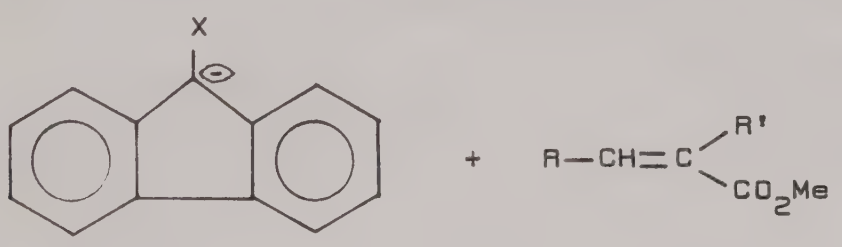


La réaction "classique" de Michaël a été examinée du point de vue cinétique par FINELY et coll.[8] :



Cette condensation de l'anion malonate avec le cinnamate d'éthyle obéit bien, là aussi, à une équation de vitesse d'ordre un pour chaque réactif.

BETHEL et Coll.[9] ont étudié l'addition des anions fluorényles substitués en position 9 sur des esters acryliques :



R = H R' = H
R = CH_3 R' = H
R = H R' = CH_3

Leurs résultats cinétiques montrent que la substitution d'un atome d'hydrogène de la double liaison par un groupe méthyle ralentit notablement la vitesse d'addition du nucléophile.

D'autre part, ils ont observé que, généralement, les anions libres sont de dix à cent fois plus réactifs que les paires d'ions.

I.2. Addition des alcools :

L'addition des alcools en milieu basique sur une double liaison conjuguée a été étudiée du point de vue cinétique en 1956 par OGATA et coll.[10]. Ils ont observé que l'addition du méthanol, en présence de l'ion méthoxyle, sur l'acrylonitrile se déroule en deux étapes et ont donc écarté l'hypothèse d'un mécanisme concerté :

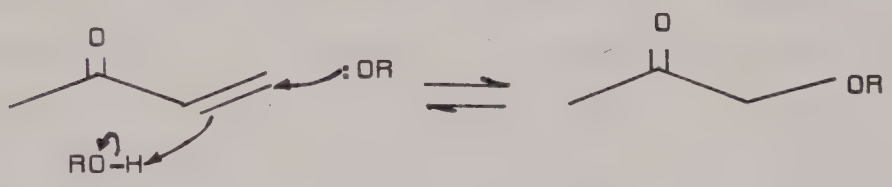
$$CH_3O^{\ominus} + CH_2=CH-CN \xrightarrow{k1} CH_3O-CH_2-\overset{\ominus}{C}H-CN$$

$$CH_3O-CH_2-\overset{\ominus}{C}H-CN + CH_3OH \xrightarrow{k2} CH_3O-CH_2-CH_2-CN + CH_3O^{\ominus}$$

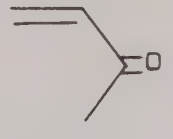
FEIT et ZILKHA[11] ont étudié cette même réaction et ils ont observé que la vitesse d'addition est indépendante de la nature de l'ion alcalin associé à l'alcoolate, mais croît linéairement avec la basicité de l'anion alcoolate.

L'addition des alcools sur les énones a aussi été étudiée cinétiquement[12,13] ; dans ce cas la réaction est plus compliquée à cause de l'existence de la réaction inverse.

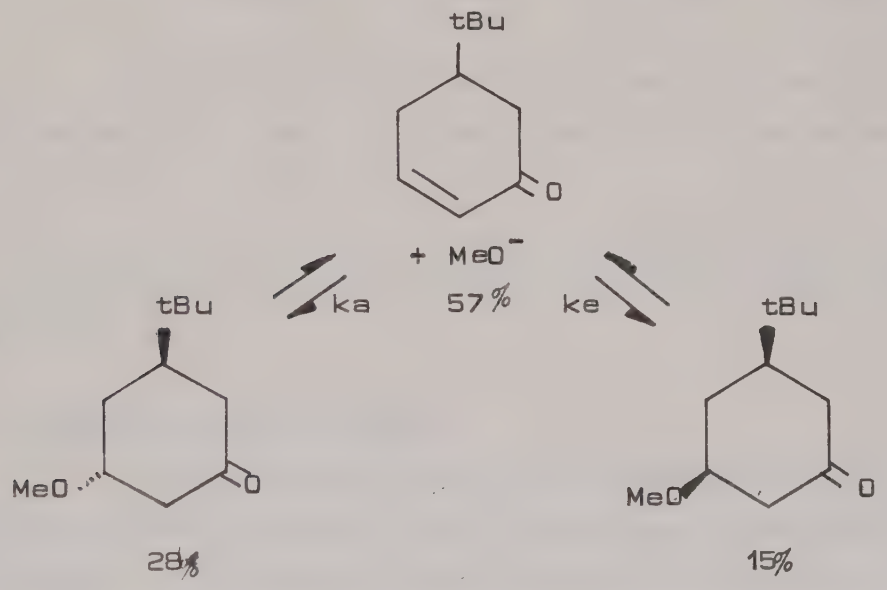
Il est à noter que CHAMBERLAIN et WHITHAM[13] ont fait remarquer que l'équation cinétique utilisée ne permet pas de distinguer le mécanisme classique d'INGOLD d'un mécanisme concerté plus simple, mais cependant moins vraisemblable :



L'effet de la substitution des atomes d'hydrogènes de la pentène-1 one-3, par des groupes méthyles sur la vitesse d'addition du nucléophile a été intensément étudié par LUFT et coll.[14]. Ils ont observé, sans pouvoir l'expliquer, que les constantes de la disparition des énones varient dans des proportions très importantes en fonction du nombre d'atomes d'hydrogènes substitués (Cf. Tableau I).

Structure	$10^3 k_a$
	788
	22.6
	71.7

Dans ce domaine, les méthodes cinétiques ne sont utilisées que rarement pour expliquer les données stéréochimiques. Le seul exemple est celui de l'addition du méthanol sur la tertiobutyl-5 cyclohexène-2 one. CHAMBERLAIN et WHITHAM[15] ont montré cinétiquement par étude de la réaction inverse que : 1) Comparée à la vitesse de l'attaque équatoriale, la vitesse de l'attaque axiale est multipliée par un facteur de 9, ce qui correspond à une différence d'enthalpie libre d'activation $\Delta\Delta G^{\#} = 1.31$ kcal.mol^{-1}
2) à l'équilibre, le mélange des produits comprend 1,9 fois plus du composé à groupe méthoxyle axial, ce qui correspond à une différence d'enthalpie libre $\Delta G^{\circ} = 0,38$ kcal.mol^{-1}.



Le résultat cinétique met bien en évidence le contrôle stéréoélectronique qui favorise l'attaque axiale [ka].

I.3 Addition des amines :

OGATA et coll.[10] furent les premiers à étudier l'addition d'un nucléophile aminé sur une double liaison conjuguée. Ils ont montré que la cyanoéthylation de l'éthanolamine, du méthanol et de l'acétylacétone obéit à la même équation de vitesse quelle que soit la nature du nucléophile.

LUFT et coll.[16] ont examiné l'effet stérique et la basicité de l'amine sur la vitesse d'addition à la cyclohexénone.

Cyclohexénone + amine $\rightleftharpoons$ produit

Ils ont montré qu'à encombrement stérique voisin l'augmentation du pKa de l'amine entraîne une augmentation de la vitesse d'addition.

L'examen du coefficient α de Brönsted a conduit ces auteurs à proposer une structure tardive de l'état de transition.

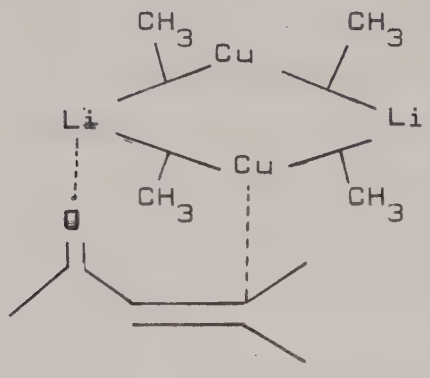
I.4. Addition des cuprates :

L'addition conjuguée des cuprates a fait l'objet de très nombreux travaux dans les quinze dernières années, alors que l'étude de son aspect cinétique est très récente.

Les vitesses absolues de l'addition de diméthylcuprate sur les énones sont examinées par KRAUSS et SMITH[17].

Enone + $Me_4Cu_2Li_2$ $\overset{K}{\rightleftharpoons}$ intermédiaire $\overset{k}{\longrightarrow}$ produits

La vitesse de la réaction est du pseudo-premier ordre et ne dépend que de la concentration de l'énone en présence d'un excès de cuprate. La réaction est décrite par un mécanisme en deux étapes : la première un équilibre rapide entre l'énone et le diméthylcuprate, d'une part, et un intermédiaire instable d'autre part.



la seconde étape non équilibrée détermine la vitesse globale de l'addition.

I.5. Addition de cyanure :

Nous avons abordé au début de ce chapitre le mécanisme d'hydrocyanation des cétones α-β éthyléniques. Il est à noter que cette réaction a été précédée par une étude cinétique de l'addition 1-2 de l'acide cyanhydrique sur les cétones.

LAPWORTH[18], en 1903, a étudié qualitativement la formation des cyanhydrines. Il a remarqué que la présence

de l'anion cyanure accélére la réaction d'une façon considérable. Cette observation a été refaite lors de ses études sur l'addition 1-4 : tous les essais d'addition d'acide cyanhydrique sur les énones ont échoué, alors que la présence d'une quantité catalytique d'anion cyanure conduit bien au produit d'addition conjuguée.

Ces résultats ont été confirmés par JONES[3] et réexaminés par SVIBERLY et ROTH[19]. Ces derniers auteurs ont étudié cinétiquement la formation des cyanhydrines. Ils ont observé que pour un même pH et avec différentes concentrations du tampon, la vitesse de la réaction est constante. Ils en ont conclu que cette réaction n'est pas soumise à une catalyse acide générale. Ils ont par ailleurs noté que la vitesse de cette réaction ne dépend pas de la force ionique du milieu.

Rappelons pour conclure les résultats des travaux de JONES[3] qui a confirmé par des études cinétiques le mécanisme de LAPWORTH et a démontré que l'étape limitante est l'addition de l'anion cyanure sur le carbone β du système conjugué.

JONES a d'autre part observé que la constante de vitesse est indépendate de la nature du cation alcalin associé à l'anion cyanure.

Plus récemment NAGATA et coll.[20] ont étudié cinétiquement l'addition sur les énones des deux nouveaux réactifs $HCN\text{-}AlR_3$ et Et_2AlCN qu'ils ont découverts. Il faut par ailleurs souligner que ce sont ces auteurs[4] qui ont été les premiers à démontrer que la réaction d'addition 1-2 est une étape rapide qui concurrence l'addition 1-4, cinétiquement limitante, lors de l'hydrocyanation des énones.

I.6. Objectifs du présent travail :

Il ressort de ce qui précède que, malgré le peu de travaux cinétiques consacrés à l'addition conjuguée, les lignes essentielles du mécanisme de cette réaction sont bien connues. En ce qui concerne l'hydrocyanation conjuguée, aucune méthode simple et sûre n'a encore été décrite sur le plan synthétique avec des réactifs intéressants : la méthode de JONES[3] s'applique à des solutions aqueuses d'acide cyanhydrique qui ne servent plus de nos jours pour effectuer des hydrocyanations.

Pour cela, nous avons voulu mettre au point un procédé qui permette de connaître quantitativement la réactivité des énones envers le système qui semble à la fois le plus simple et le plus efficace pour effectuer une hydrocyanation. Il s'agit du système KCN/NH_4Cl dans un mélange diméthylformamide - eau mis au point par NAGATA et coll.[21]

L'intérêt de cette méthode est de permettre la réalisation des objectifs suivants :

1) Etudier différents aspects non encore éclaircis du système réactif KCN/NH_4Cl.

2) Examiner sous un éclairage nouveau différents problèmes d'ordre stéréochimique qui ne peuvent être résolus sans l'aide des données cinétiques.

3) Etudier systématiquement l'influence des paramètres structuraux sur la réactivité des énones.

Ce sont ces trois sujets qui seront développés dans cette partie. Il est à noter que l'essentiel des deux premiers a fait l'objet d'une publication[22], le troisième a été étudié en collaboration avec C.PUCHOT et T. RIZK et l'ensemble de nos résultats dans ce domaine a également été publié[23].

II - EQUATION CINETIQUE

II.1. Loi de vitesse :

Les données de la littérature ont donc montré que le mécanisme des réactions de Michaël procède toujours en deux étapes et que l'attaque du nucléophile sur le carbone β du système conjugué constitue l'étape limitante. L'équation de vitesse est d'ordre un par rapport à chaque réactif. Par ailleurs, il faut noter que le produit d'addition 1-2 n'a jamais été détecté, à l'exception de l'étude cinétique[20] avec les réactifs de NAGATA.

Dans le présent travail, nous nous sommes proposé de mettre au point une méthode cinétique pour déterminer l'équation de la loi de vitesse de la réaction d'hydrocyanation des cétones α - β éthyléniques dans les conditions expérimentales des études stéréochimiques précédentes : cyanure de potassium en présence du chlorure d'ammonium en solution dans un mélange diméthylformamide - eau à la température d'ébullition (121°C).

Il faut considérer deux réactions parallèles : l'addition 1-2 (1) et l'addition 1-4 (2) qui est suivie d'une étape rapide de protonation (3).

$$\text{Enone (E)} + \text{HCN} \underset{}{\overset{K}{\rightleftharpoons}} \text{Cyanhydrine (CH)} \qquad (1)$$

$$\text{Enone (E)} + \text{CN}^- \xrightarrow{k} \text{Cyanoénolate} \qquad (2)$$

$$\text{Cyanoénolate} + \text{HCN} \longrightarrow \text{Cyanocétone (CC)} + \text{CN}^- \qquad (3)$$

Dans ces conditions expérimentales, nous avons vérifié que l'obtention de la cyanocétone (CC) est totale, ce qui permet d'écrire l'équation (2) sous forme d'une réaction simple non équilibrée :

- K est la constante d'équilibre de l'équation (1).
- k est la constante de vitesse bimoléculaire de l'équation (2).
- [E], [CH] et [CC] représentent respectivement les concentrations de l'énone mesurable, de la cyanhydrine et de la cyanocétone.

Les mesures cinétiques ont été faites par prélèvement d'échantillons au cours du temps, et la spectroscopie ultra-violet permet de déterminer la disparition de l'énone en observant la bande $\pi \rightarrow \pi^*$.

L'expression de la loi de vitesse* peut s'exprimer par la formation de la cyanocétone [CC] ou la disparition de l'énone [E] et de la cyanhydrine [CH]:

$$v = \frac{d[CC]}{dt} = - \frac{d([E] + [CH])}{dt} = k\,[E][CN^-] \qquad (4)$$

Les résultats expérimentaux obéissent en fait à une équation de vitesse de pseudo-premier ordre ; cela semble impliquer que la concentration de l'anion cyanure reste constante, tout au moins pendant la durée où se déroulent nos observations (jusqu'à environ 50% d'avancement de la réaction). Cette hypothèse sera démontrée ultérieurement.

L'équation de vitesse (4) peut donc s'écrire :

$$v = kap\,[E] \qquad (5) \quad \text{avec} \quad kap = k[CN^-]$$

---

* Ce travail a été réalisé en collaboration avec P. CAYZERGUES.

La relation d'équilibre dans l'équation (1) s'écrit :

$$(CH) = Kap\,(E) \qquad (\text{avec } Kap = K(HCN)$$

$$\text{ou } (CH) + (E) = (1 + Kap)(E) \qquad (6)$$

La combinaison des équations (5) et (6) conduit à :

$$v = -\frac{d(E)}{dt}\,(1 + Kap) = kap\,(E)$$

$$\text{et } \frac{d(E)}{(E)} = -\frac{kap}{1 + Kap}\,dt \qquad (7)$$

Le terme (1 + Kap) peut être considéré comme constant* car Kap est petit devant 1.

L'équation de vitesse intégrée s'écrit donc :

$$\text{Log } (E) = -\frac{kap}{1 + Kap}\,t + \text{Log } (E_o) \qquad (8)$$

$$\text{avec } (E_o) = \frac{((E) + (CH))_o}{1 + Kap}$$

---

* Par exemple, dans les cas étudiés plus loin, de la testostérone ou de la méthyl-3 cholestène-2 one-1, les valeurs de Kap sont respectivement 0,11 et 0,19 ; la variation de (1 + Kap) jusqu'à une évolution de 50 % est alors de 1,11 à 1,06 dans le premier cas et de 1,19 à 1,09 dans le second (ce calcul est fait dans les conditions d'équilibres décrites ci-dessous (p. 67). Les variations de (1 + Kap) en fonction du temps peuvent bien être négligées devant celles de (E).

La pente a du graphe Log[E] = f[t] permet donc le calcul de la constante de pseudo-premier ordre kap :

$$kap = -a[1 + Kap]$$

L'ordonnée à l'origine du graphe permet de calculer $[E_o]$: concentration initiale de l'énone après établissement de l'équilibre [1] :

$$1 + Kap = \frac{([E] + [CH])_o}{[E_o]}$$

Cette équation cinétique permet donc de calculer à la fois la constante de vitesse apparente de l'addition 1-4 et la constante d'équilibre de l'addition 1-2.

Il faut noter d'autre part que cette expression de la loi de vitesse est en parfait accord avec la théorie de NAGATA[4] concernant le schéma de la réaction d'hydrocyanation.

II.2. Etude de la réaction entre les ions cyanure et ammonium.

Le fait que la vitesse paraisse d'ordre zéro par rapport à l'anion cyanure peut s'expliquer par la présence de l'équilibre acide-base rapide suivant, en admettant qu'il est très déplacé vers la droite :

$$CN^- + NH_4^+ \rightleftharpoons HCN + NH_3 \qquad (9)$$

Dans l'eau, cet équilibre a une constante voisine de l'unité puisque dans ce solvant, l'acide cyanhydrique et le cation ammonium ont une acidité semblable (les PKa de HCN et NH_4^+ sont respectivement[24] de 9,31 et 9,25) ;

les acidités de ces espèces ne sont cependant pas connues dans le DMF et <u>à fortiori</u> dans le DMF à 90% .

L'effet des solvants aprotiques, comparé à celui des solvants protiques, sur les constantes d'équilibres des réactions acide-base est bien connu[25] : la stabilisation des anions, grâce à leur solvatation par les liaisons hydrogènes fournies par les solvants protiques, favorise leur formation dans ces solvants. Dans le cas particulier de l'anion CN^-, les travaux de PARKER[25,26] montre que l'enthalpie de transfert du DMF à l'eau pour cet anion vaut -10,5 Kcal/mole. Dans le DMSO, autre solvant aprotique polaire, analogue donc au DMF, les valeurs des PKa suivantes ont été rapportées :

$$PKa^{HCN} = 12,9^{27}$$

$$PKa^{NH_3} = 10,5^{28}$$

Dans le DMSO, donc l'équilibre (9) a une constante $K = 10^{[PKa^{HCN} - PKa^{NH_4^+}]} = 252$; il est donc bien très déplacé vers la droite dans ce milieu aprotique.

Etant donné la stoechiométrie $CN^-/NH_4^+ = 2/1,5$, les concentrations relatives des espèces présentes dans l'équilibre* (9) sont, si l'on prend par exemple une valeur de K = 210 :

	CN^-	+ NH_4^+	$\rightleftharpoons$	HCN	+ NH_3
Conditions initiales	2	1,5		0	0
Conditions finales	0,52	0,02		1,48	1,48

* Il est à signaler que dans nos conditions expérimentales [t = 121°C, $[NH_3] \leqslant 0,016$ M et $[HCN] \leqslant 0,016$ M] l'ammoniac et l'acide cyanhydrique restent en solution, leurs pressions partielles de vapeur saturante calculées[29] sont respectivement de 0,10 et 0,015 atm.

On voit que :

1) La concentration relative en CN^- ne pourra jamais être inférieure à 0,5, c'est à dire à l'excès de cyanure.

2) La concentration initiale en CN^- qui est égale à 0,52 est très proche de 0,5 et qu'elle tendra à se rapprocher de cette valeur lors de la consommation de HCN par les réactions d'hydrocyanation. On comprend dès lors pourquoi la concentration en CN^- apparaît comme constante.

Ce phénomène rend compte de l'observation suivante : ainsi qu'on l'a dit ci-dessus, la réaction d'hydrocyanation est effectuée avec des proportions molaires relatives de KCN-NH_4Cl-énone égales à 2:1,5:1 ; or, dès que KCN et NH_4Cl sont au départ (c'est à dire après pesée des réactifs) en quantité équimolaire (2:2 ou 1:1 par rapport à l'énone) l'hydrocyanation de la cholestène-2 one-1 ne s'observe pas.

Dans ces dernières conditions, en effet, la concentration relative de CN^- après établissement de l'équilibre (9) devient voisine de zéro, à cause bien sûr du déplacement de l'équilibre (9) vers la droite. Ainsi que LAPWORTH [18] l'a démontré, la présence d'anion cyanure est indispensable pour que l'hydrocyanation ait lieu puisque la réactivité de l'acide cyanhydrique est négligeable.

Notre hypothèse a été complètement démontrée, au laboratoire, par C. PUCHOT [30] qui a effectué une étude systématique de cette réaction en fonction du rapport CN^-/NH_4^+ ; ces résultats confirment notamment l'équation :

$$kap = k(CN^-)$$

et ont permis de calculer la constante bimoléculaire k.

II.3. Examen de l'intervention possible de paires d'ions.

Dans l'équilibre bien connu[31] entre paires d'ions et ions libres, ces derniers sont le plus souvent comme étant les plus réactifs. Cela a en particulier été vérifié par LOUPY et SEYDEN-PENNE[32] avec l'anion cyanure dans le DMF lors d'une étude de réactions de substitution et d'élimination compétitives. LOUPY[33,34] a, par ailleurs, démontré qu'une solution 0,03 M de cyanure de potassium dans le DMF est presque entièrement à l'état de paire d'ions ; rappelons que dans nos conditions expérimentales la concentration de KCN est 0,022 M et que le solvant est constitué par un mélange DMF/eau de composition 90/10 en volumes.

L'équilibre [10] :

$$K^+, CN^- \rightleftharpoons K^+//CN^- \rightleftharpoons K^+ + CN^-$$

pourrait donc lui aussi, rendre compte de la constance en $[CN^-]$, responsable du caractère de pseudo-premier ordre de l'équation de vitesse, en admettant que :

1) seule l'espèce CN^- ion libre, est réactive.
2) l'équilibre [10] est très déplacé vers la gauche.

Cette hypothèse est en fait peu vraisemblable car on constate, en comparant, nos conditions avec celles des mesures de LOUPY :

1) la concentration en KCN est ici légèrement plus faible.
2) le solvant comporte une part non négligeable d'eau qui est un solvant très dissociant.

Des études cinétiques sur l'influence du cation alcalin ont toutefois été effectuées afin d'étudier la possibilité de l'équilibre [10] ci-dessus.

Une quasi-identité des vitesses de la réaction d'hydrocyanation de la cholestène-2 one-1 est observée, lorsque varie la nature du cyanure alcalin. Par ailleurs, l'addition au milieu réactionnel d'un complexant du cation [cryptant 2.2.2. spécifique du cation potassium] montre que la vitesse est sensiblement identique à celle obtenue en l'absence du complexant :

KCN	$kap = 3,95.10^{-4}\ s^{-1}$
NaCN	$kap = 3,75.10^{-4}\ s^{-1}$
KCN + cryptant	$kap = 3,17.10^{-4}\ s^{-1}$

D'après ces résultats, on constate que la vitesse d'hydrocyanation est indépendante de la nature de l'ion alcalin associé. Dans la littérature, on trouve le même phénomène lors de l'addition de HCN sur les α cyanocinnamates alcalins[3] et dans l'addition d'alcoolates alcalins sur l'acrylonitrile[11].

Il semble donc bien que l'on puisse écarter l'hypothèse d'une intervention de l'équilibre [10] pour rendre compte de l'équation de vitesse et ne retenir, pour expliquer la constance de la concentration en anion cyanure, que l'effet de l'équilibre [9] entre ions cyanure et ammonium.

III - CORRELATIONS STRUCTURE/REACTIVITE

Ainsi qu'il a été annoncé dans l'introduction de ce chapitre, l'établissement d'une méthode cinétique d'étude de l'hydrocyanation a pour but la possibilité d'expliquer quantitativement les différences de réactivité des énones selon leurs structures. Ce travail systématique a été mené en collaboration et, pour notre part, nous nous sommes attachés à l'examen de l'influence de trois paramètres structuraux :

- Présence d'un groupe méthyle sur la double liaison éthylénique.

- Topologie de la double liaison éthylénique (en collaboration avec C. PUCHOT).

- Présence de groupes méthyles axiaux à proximité immédiate de la fonction énone.

Tous nos résultats, qu'ils soient d'ordre purement stéréochimiques (1ère partie) ou d'ordre cinétique (2ème partie) s'interprètent bien en supposant un état de transition de l'hydrocyanation proche du produit.

Mis à part cette adéquation avec les résultats expérimentaux, cette hypothèse repose sur trois données :

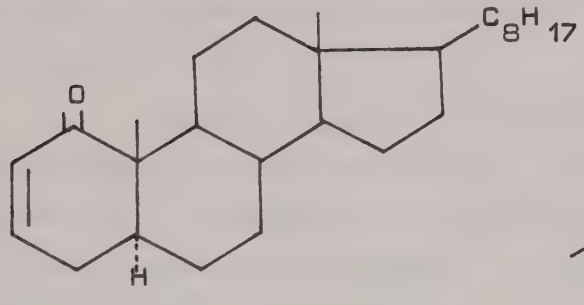
1) Le postulat de HAMMOND[35] : la réaction semble être endothermique puisqu'elle s'effectue à température élevée.

2) Le contrôle stéréoélectronique : ainsi que l'a fait remarquer HOUSE[36], ce contrôle suppose un état de transition tardif (d'où les notions de "pré-chaise" ou de "pré-bateau").

3) La constante ρ de HAMMETT: elle est très semblable[30] à celle observée pour l'hydrocyanation 1,2 (formation des cyanhydrines) dont il a été démontré, par effet isotopique kH/kD, que l'état de transition est bien proche des produits.

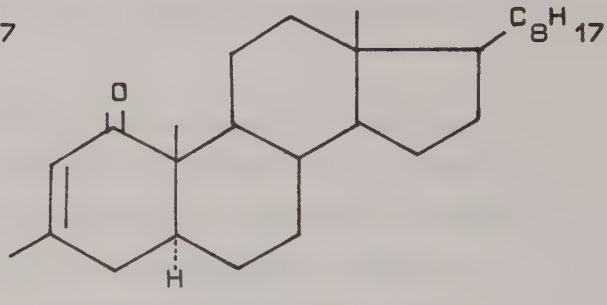
III.1. Présence d'un groupe méthyle sur la double liaison éthylénique.

La présence d'un groupement méthyle en C-3 dans la méthyl-3 cholestène-2 one-1 2 provoque une diminution de la vitesse d'hydrocyanation d'un facteur 5,5 par rapport à la cholestène-2 one-1 1 :



1

kap = $3,96.10^{-4}$ s^{-1}



2

kap = $0,73.10^{-4}$ s^{-1}

Les exemples bibliographiques rapportés plus haut montrent tous que la substitution par des groupes méthyles défavorise la réactivité de la double liaison activée.

Ce ralentissement peut cependant être plus ou moins marqué, par exemple :

a) La vitesse d'addition[37] du diméthylcuprate de lithium sur la chalcone est 11 fois plus rapide que sur son homologue méthylé en β .

b) L'anion cyano-9 fluorényle[9] réagit avec l'acrylate de méthyle 146 fois plus vite qu'avec le crotonate de méthyle.

Dans le cas étudié ici, le ralentissement est trop faible pour expliquer éventuellement les différences de stéréochimie (rapportées dans la première partie) observées lors de l'hydrocyanation des couples d'octalones et de leurs dérivés méthylés.

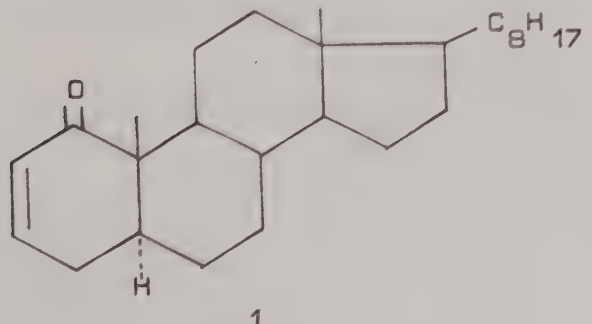
La raison de cet effet défavorable d'un groupe méthyle n'est pas claire.

Ce ralentissement n'est pas dû à une modification de la polarité du système éthylénique. Il a, en effet, été calculé[38] (ab initis STO 3G) que la charge partielle en β sur la cyclohexénone et la méthyl-3 cyclohexène-3 one-1 est très faible et semblable dans les deux cas respectivement -0,039 et + 0,038.

L'explication la plus plausible pour cet effet semble être de nature purement stérique. Lorsque le méthyle est en β du carbonyle, il se trouve sur un carbone trigonal qui, à l'état de transition, se sera notablement pyramidalisé : les interactions entre ce groupe méthyle et les liaisons voisines seront alors plus prononcées que dans le composé de départ.

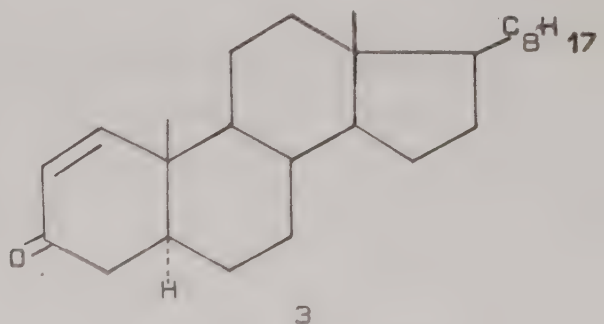
III.2. Position de la double liaison éthylénique.

La cholestène-2 one-1 1 et la cholestène-1 one-3 3 différent par la topologie de leur fonction énone :



1

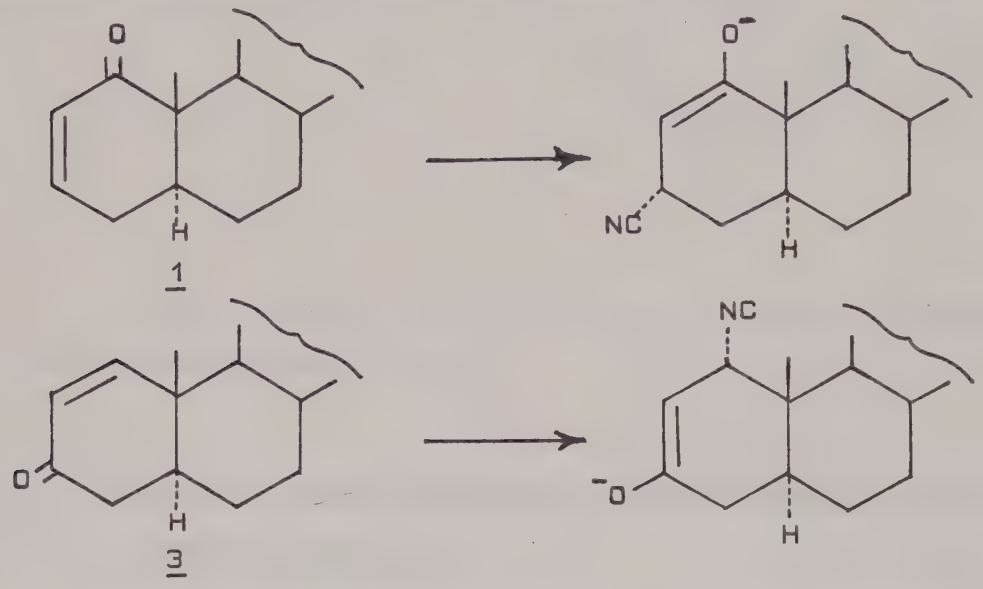
kap = $3,96.10^{-4}$ s^{-1}



3

kap = $51,6.10^{-4}$ s^{-1}

La différence de réactivité observée s'explique essentiellement en considérant le déplacement de la double liaison lors du passage énone ⟶ cyanoénolate (auquel ressemble l'état de transition) :



1

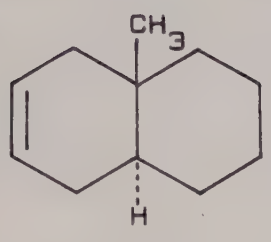
3

Dans le cas du composé 1, il y a migration de la position Δ^2 à la position Δ^1 alors que la migration inverse a lieu à partir de l'énone 3.

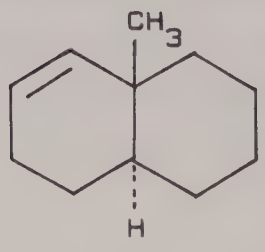
Il est bien établi[39,40] que dans le cas des cycles à jonction trans la position Δ^2 est favorisée par rapport aux autres. Ce phénomène rend bien compte du résultat observé ici, puisqu'il joue deux fois dans l'hydrocyanation de l'énone 3 : déstabilisation du composé 3 par rapport à 1 et stabilisation de l'énolate résultant de 3 par rapport à celui qui provient de 1.

Un calcul conformationnel effectué sur les octalines 4 et 5 montre qu'en effet, il y a une différence

d'énergie de 0,7 kcal.mol^{-1} en faveur de la structure 4 :



4



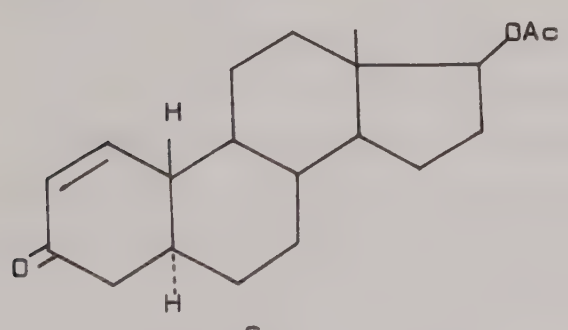
5

Ce calcul a été réalisé par N. COHEN au centre de Recherches Roussel-Uclaf.

III.3 Méthyles axiaux à proximité de la fonction énone.

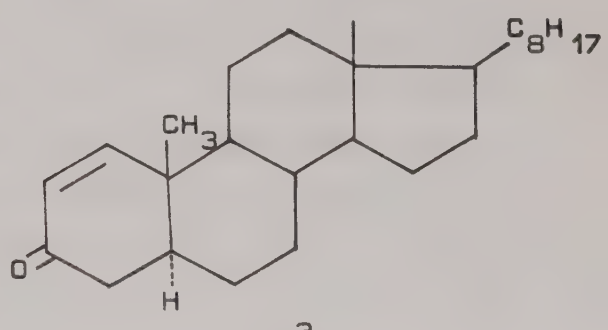
III.3.1. Groupe méthyle en γ :

L'acétoxy-17 β Δ^1 -19 norandrostérone 6 réagit 4,3 fois plus vite que son homologue comportant un groupe méthyle en position 19, la cholestène-1 one-3 3.



6

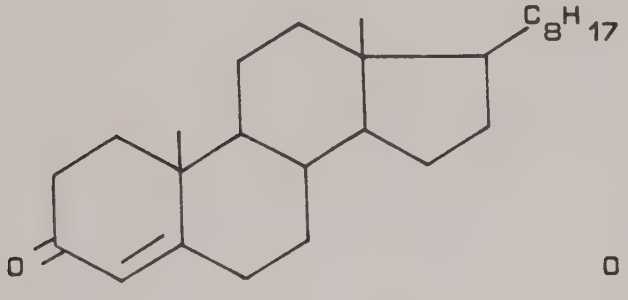
kap = 221.10^{-4} s^{-1}



3

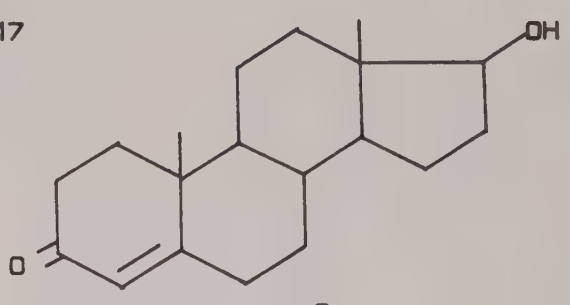
kap = 51,6.10^{-4} s^{-1}

La différence de substituants en position 17 entre ces deux substrats ne peut pas avoir d'influence sur la comparaison 3/6 qui porte sur une attaque éloignée de cette position ; en effet, la cholestène-4 one-3 7* présente une réactivité presque identique à celle de la testostérone 8 (vide infra) ; or, ces deux molécules ne diffèrent que par la substitution du carbone 17.



7

kap = $1,55.10^{-4}$ s^{-1}



8

kap = $1,49.10^{-4}$ s^{-1}

La différence de réactivité entre les énones 3 et 6 n'est pas inattendue, étant donné ce qui a été dit plus haut sur l'augmentation des contraintes stériques lors de la pyramidalisation du carbone en β du carbonyle. Lorsqu'un groupe méthyle se trouve en γ (énone 3), il apparaît des interactions entre les liaisons du carbone en β (ancienne liaison C-H et nouvelle liaison C-CN), et ce groupe méthyle à l'état de transition. L'attaque de l'anion cyanure qui conduit à un produit cinétique à liaison C-CN axiale≠ se

---

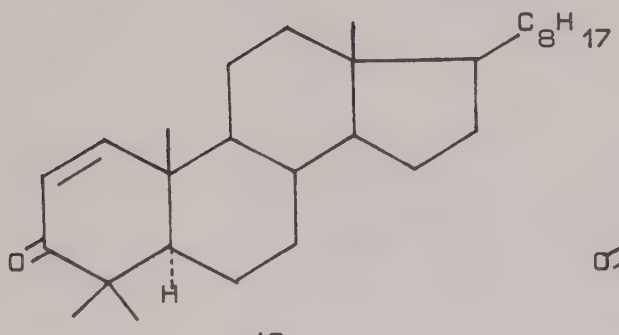
* La cinétique de l'hydrocyanation de cette cétone a été étudiée par C. PUCHOT au laboratoire.

≠ Cf Chapitre I (première partie).

produit par la face α ; le groupe méthyle 19, situé sur la face β , n'a donc pas un effet stérique direct sur cette attaque.

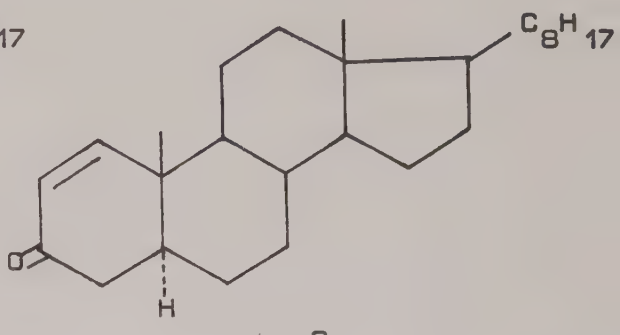
III.3.2. Groupe méthyle en α' :

Les vitesses d'hydrocyanation de la diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 10 et son homologue 3 dépourvu des groupes méthyles en position 4 ont été étudiées :



10

kap = $48,7.10^{-4}$ s^{-1}



3

kap = $51,6.10^{-4}$ s^{-1}

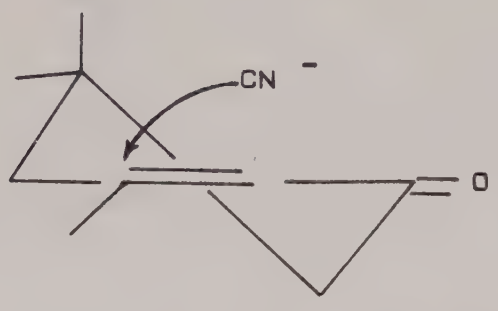
Ces deux énones montrent des réactivités sensiblement égales vis à vis de la réaction d'hydrocyanation. Elles présentent en effet un encombrement stérique très semblable sur la face α sur laquelle se fixe cinétiquement l'anion cyanure.

III.3.3. Méthyl-3 cyclohexène-2 one 11 et isophorone 12 :

L'action du cyanure de potassium sur l'isophorone 12 conduit à la β-cyanocétone 13 où le groupe cyano occupe une position axiale[41] :

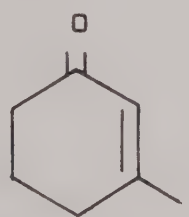
12 13

Cette configuration correspond bien à celle que prévoit le contrôle stéréoélectronique[42,43] conduisant à l'état de transition "pré-chaise".



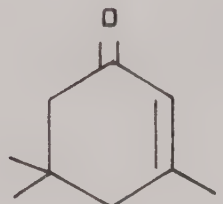
Le produit 13, étant cependant conformationnellement mobile, peut ne résulter que d'un contrôle thermodynamique de la réaction.

Le contrôle stéréochimique n'est donc pas apparent sur la seule base d'un examen stéréochimique. Il se manifeste clairement, en revanche lors de l'examen des vitesses d'hydrocyanation de l'isophorone 12 et de la méthylcyclohexénone 11 :



11

kap = $1,00.10^{-3}$ s^{-1}

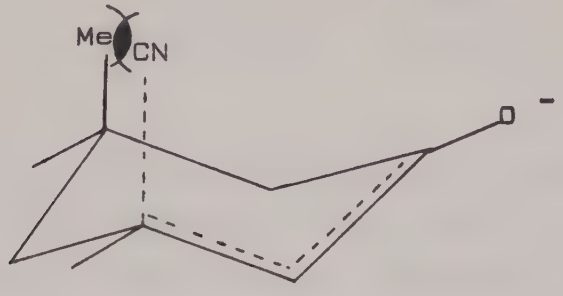


12

kap = $0,26.10^{-3}$ s^{-1}

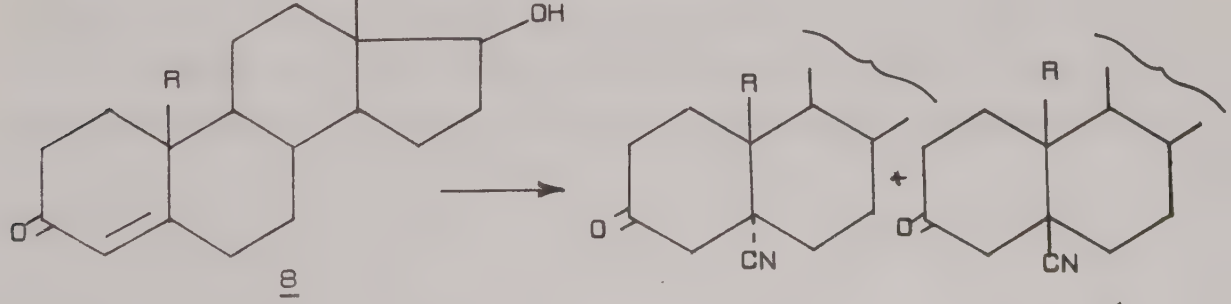
La différence de réactivité entre les énones 11 et 12 s'explique bien par le fait que le contrôle stéréoélectronique implique une attaque de CN^- sur la face la plus encombrée de l'isophorone 12.

La différence des énergies libres d'activation (à 121°C) est de 1,1 $kcal.mol^{-1}$, ce qui est un ordre de grandeur convenable pour une interaction 1-3 diaxiale entre les groupes méthyle et cyano à l'état de transition :



III.3.4. Testostérone et 19-nor testostérone :

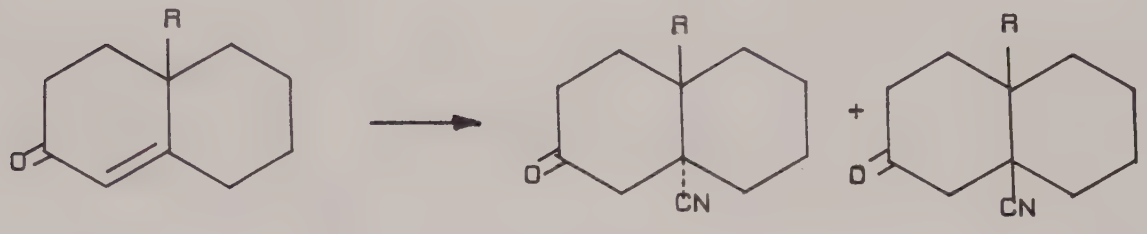
La testostérone 8 (R = CH_3) et la 19 nor testostérone 14 (R = H) ne présentent pas la même stéréosélectivité lors de l'hydrocyanation sous contrôle cinétique[44].
L'attaque par la face β est plus favorisée avec la testostérone qu'avec la 19-nor testostérone :



8

R = H	79 %	21 %
R = CH_3	50 %	50 %

Le même effet a été observé pour l'hydrocyanation d'énones apparentées en série bicyclique[45] :

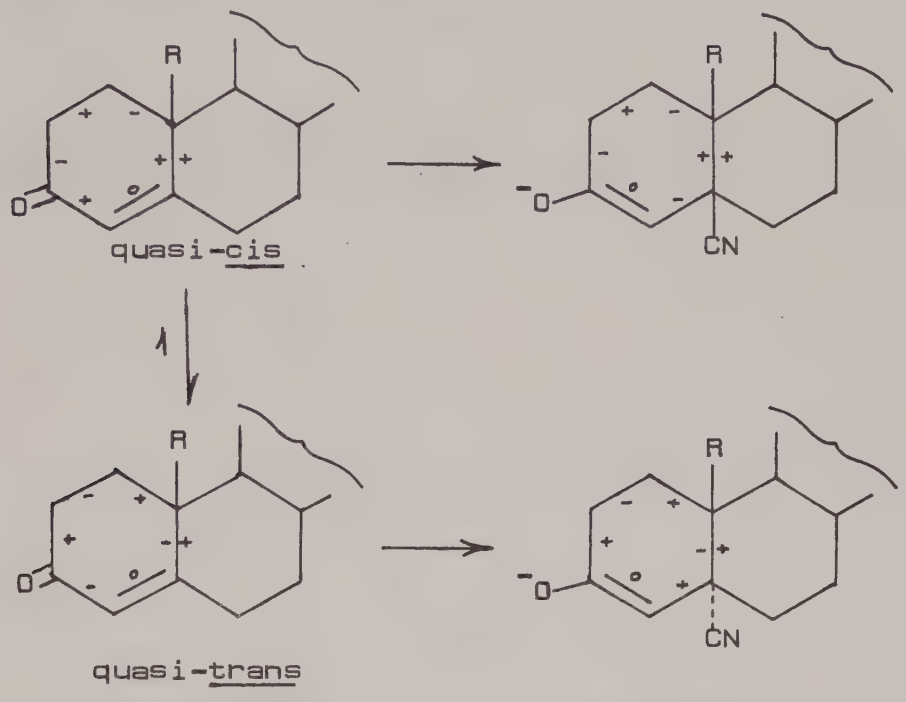


R = H	67%	33%
R = CH_3	57%	43%

Le résultat stéréochimique global de ces réactions est donc un accroissement de la proportion de l'attaque sur la face β avec l'encombrement stérique de cette face.

Ce résultat ne peut pas être expliqué par une différence de conformation entre les énones. Il a, en effet, été montré que le conformère dont la jonction entre les cycles A et B est de nature quasi-cis est d'énergie plus élevée que le conformère quasi-trans. La différence d'énergie en faveur de la structure quasi-trans est de 2,7 kcal. mol^{-1} dans le cas de la testostérone alors qu'elle n'est que de 1,0 kcal.mol^{-1} pour son dérivé 19-nor. Si l'on ne raisonne que sur les conformations des réactifs indépendamment de l'intervention éventuelle du principe de Curtin-Hammett, le contrôle stéréoélectronique[47] par les angles de torsion devrait conduire au résultat opposé : la

conformation quasi-cis conduit préférentiellement à une jonction cis par une attaque β :



Dans ces conditions, on s'attendrait donc à ce que la 19-nor testostérone dont le conformère quasi-cis est moins défavorisé conduise à plus d'attaque en β que la testostérone ; or, c'est le contraire qui est observé.

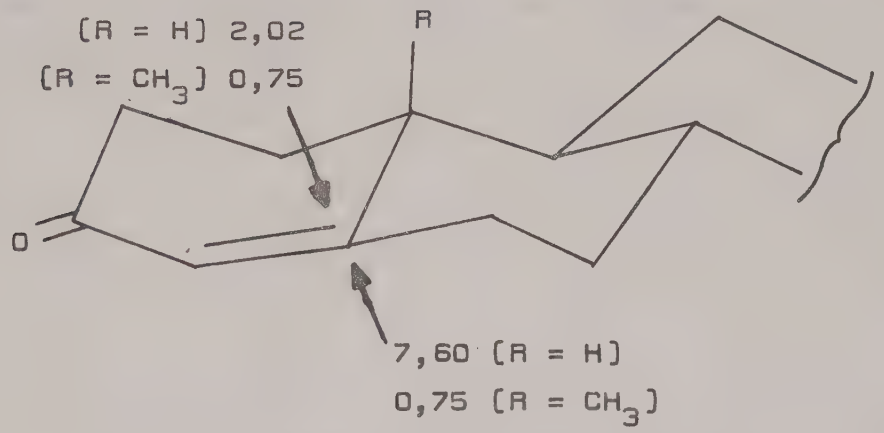
Nos données cinétiques montrent qu'en fait la plus grande proportion d'attaque β pour la testostérone résulte non pas d'une vitesse d'attaque supérieure sur cette face (par comparaison avec la 19-nortestostérone) mais d'une vitesse inférieure pour l'attaque sur la face α.

Les vitesses absolues sont en effet les suivantes :

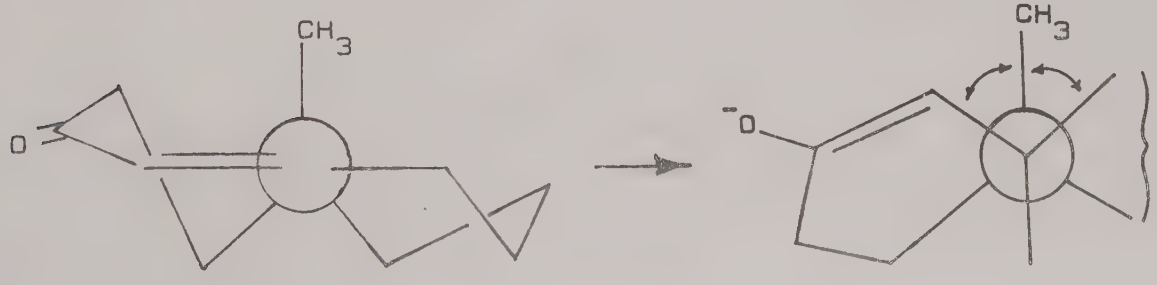
$R = CH_3$ $\quad$ kap = $1,49.10^{-4}\ s^{-1}$

$R = H$ $\quad$ kap = $9,62.10^{-4}\ s^{-1}$

Ces valeurs permettent de connaître les vitesses partielles d'attaque sur chaque face pour les deux énones :



La différence d'encombrement stérique sur la face β se manifeste bien par un ralentissement de l'attaque sur cette face pour la testostérone (0,75/2,02). La grande différence de vitesse observée pour l'attaque sur la face α (0,75/7,6) peut s'expliquer par la formation de deux interactions gauche entre le méthyle angulaire et les liaisons C_4-C_5 et C_5-C_6.



La différence énergétique entre les états de transition pour l'attaque sur la face α pour les deux stéroïdes est approximativement de 1,8 kcal.mol^{-1} ; cette valeur a un ordre de grandeur satisfaisant pour l'interaction postulée.

Ainsi l'anomalie apparente présentée par la testostérone et la 19-nortestostérone peut être expliquée par des considérations cinétiques simples.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les spectres U.V. ont été enregistrés (en solution dans l'éthanol) sur un appareil Beckman DK 2A.

La valeur du coefficient d'extinction molaire (dans l'éthanol) de chaque énone est déterminée par la moyenne de six mesures.

Synthèse des énones :

Les cétones éthyléniques suivantes ont été synthétisées selon des modes opératoires déjà décrits : Cholestène-2 one-1 (5α)[48] (ϵ = 8314), méthyl-3 Cholestène-2 one-1 (5α)[49] (ϵ = 11407), acétoxy-17β Δ^1-19-norandrostérone[50] (ϵ = 10040), diméthyl-4,4 Cholestène-1 one-3 (5α)[51] (ϵ = 9704) et méthyl-3 Cyclohexène-2 one[52] (ϵ = 14606).

La testostérone (ϵ = 16252), la 19-nortestostérone (ϵ = 17040) et l'isophorone (ϵ = 13636) sont des composés commerciaux (Fluka).

Mesures cinétiques :

On porte à reflux (t = 121°C), une solution de diméthylformamide - eau (9/1 ; v/v) contenant le cyanure de potassium (0,022 M) et le chlorure d'ammonium (0,0165 M).

L'addition d'une quantité de cétone éthylénique correspondant à la concentration initiale de 0,011 M indique le temps zéro de la réaction.

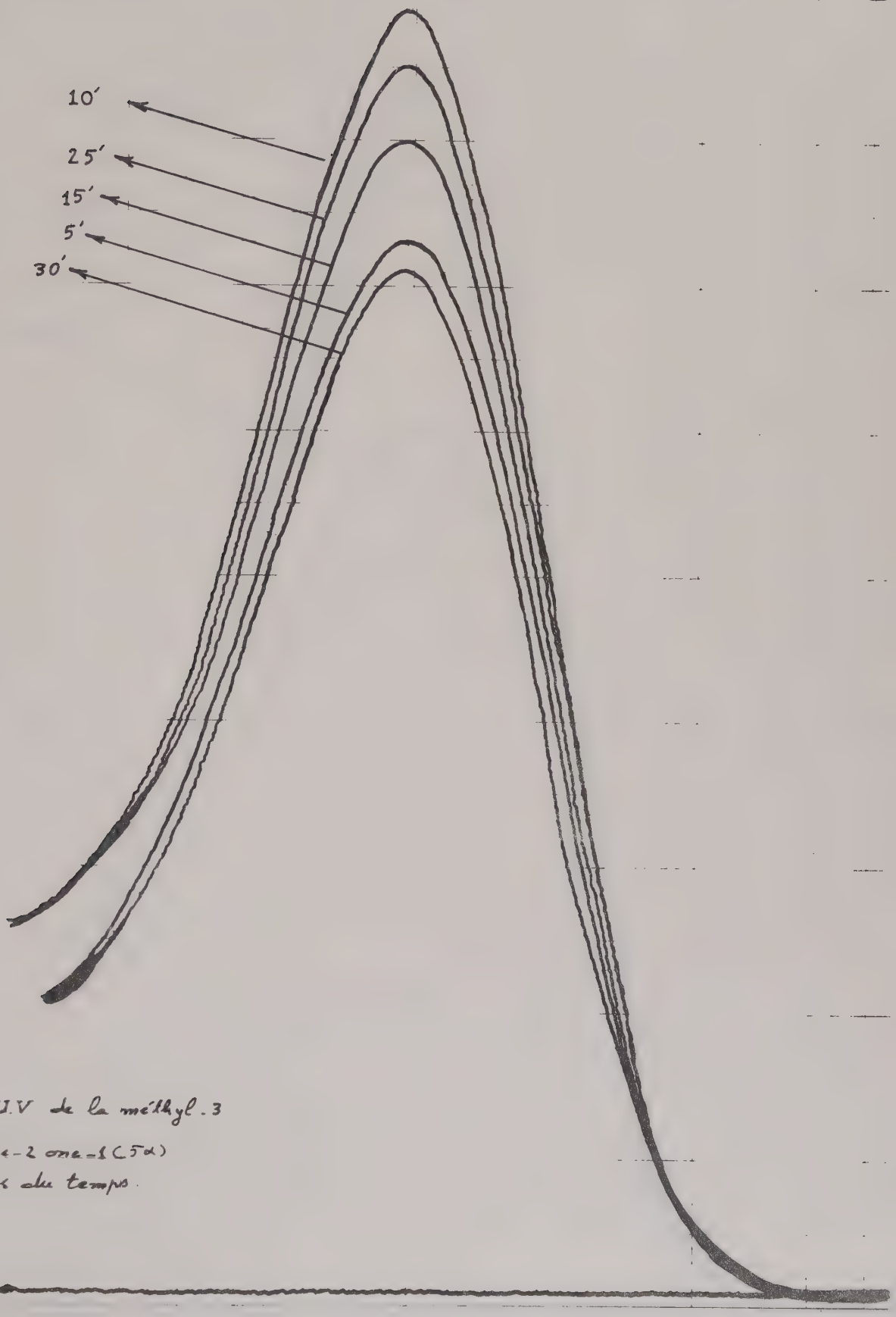
Des échantillons de solution sont prélevés et traités immédiatement dans l'eau à des intervalles de temps variables. Le traitement habituel de chaque échantillon

comprend l'extraction à l'éther suivie de lavages à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation sous vide de l'éther.

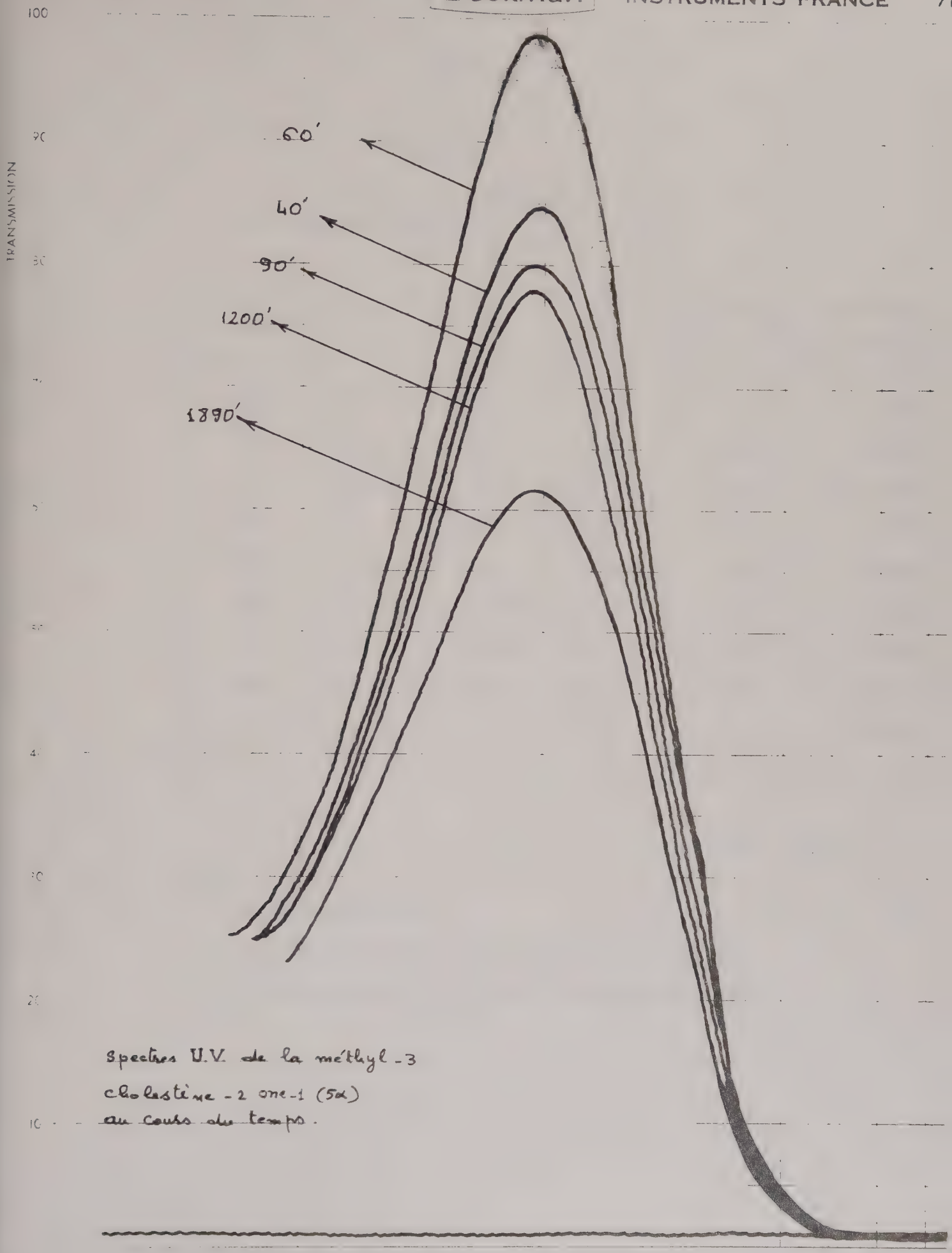
Le mélange énone-cyanocétone obtenu est pesé et l'analyse par spectromètre U.V. après sa mise en solution dans l'éthanol permet de mesurer la proportion d'énone dans l'échantillon et, par conséquent de suivre l'avancement de la réaction au cours du temps. La lecture du spectre U.V. est faite à la longueur d'onde correspondant au maximum d'extinction de l'énone.

Les droites obtenues par la corrélation entre Log(E) et t sont traitées par la méthode des moindres carrés ; les coefficients de corrélation sont toujours supérieurs à 0,99.

A titre d'exemple, les données cinétiques concernant l'hydrocyanation de la méthyl-3 cholestène-2 one-1(5α) sont détaillées ci-dessous : spectres U.V., analyse des résultats spectroscopiques, courbe cinétique, calcul des constantes Kap et kap.



Spectres U.V de la méthyl-3 cholestène-2 one-1 (5α) au cours du temps.



Spectres U.V. de la méthyl-3 cholestène-2 one-1 (5α) au cours du temps.

TABLEAU

Analyse des spectres U.V.
et calculs cinétiques Log[E] = f[t].

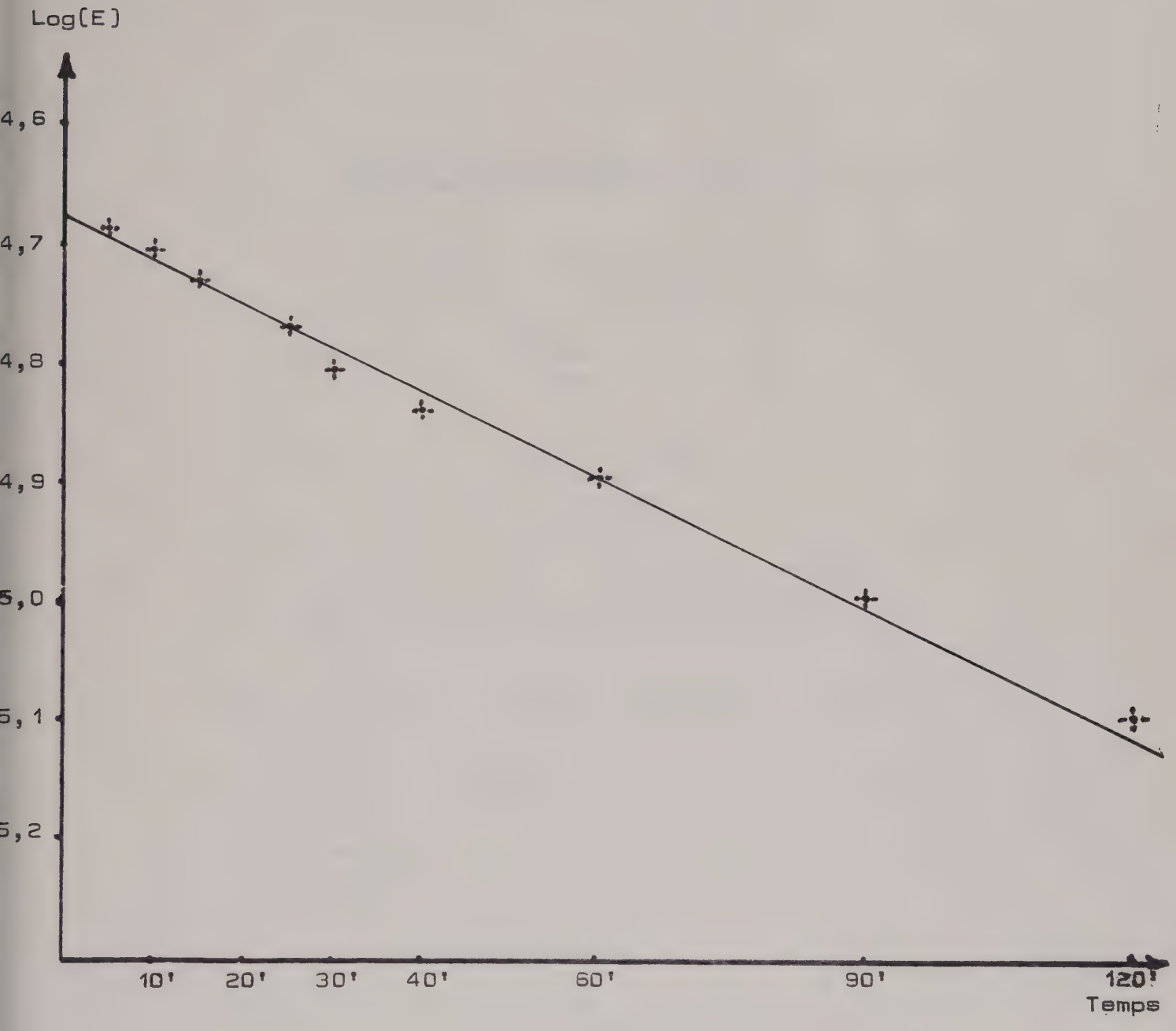
Temps	C	d	%	[E] X 10^3	Log[E]
5'	30	0,72	83,74	9,21	- 4,687
10'	37,2	0,88	82,54	9,08	- 4,702
15'	34,25	0,79	80,84	8,85	- 4,727
25'	38	0,84	77,1	8,48	- 4,770
30'	41,5	0,7	73,6	8,10	- 4,816
40'	40,5	0,835	71,9	7,91	- 4,840
60'	49,9	0,975	68,1	7,49	- 4,895
90'	44,6	0,79	61,8	6,8	- 4,991
120'	48,04	0,77	55,8	6,14	- 5,093

C : Concentration du mélange énone-cyanocétone exprimé en mg/l

d : densité optique.

% : pourcentage de l'énone dans l'échantillon.

[E]: Concentration de l'énone restante en mole/l.


Log[E]
4,6
4,7
4,8
4,9
5,0
5,1
5,2
10'
20'
30'
40'
60'
90'
120'
Temps

Calcul des constantes Kap et kap.

L'équation cinétique (8) s'écrit :

$$\text{Log } [E] = - \frac{kap}{1 + kap} t + \text{Log}[E_o]$$

$$\text{avec } [E_o] = \frac{([E] + [CH])_o}{1 + Kap}$$

$$\text{Log } [E_o] = - 4,68 \Longrightarrow [E_o] = 9,28.10^{-3}$$

sachant que $[E] + [CH]_o = 0,011$

$$\text{on tire } \quad 1 + Kap \simeq \frac{0,011}{9,28.10^{-3}} \simeq 1,186$$

$$\underline{Kap = 0,186}$$

pente de la droite = $- 0,58.10^{-4}$

kap = - [1 + Kap] x pente

= $1,186 \times 0,58.10^{-4}$

$$\underline{kap = 0,69.10^{-4}\ s^{-1}}$$

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Ce travail a permis de mettre au point une nouvelle méthode cinétique pour l'étude quantitative de la réaction d'hydrocyanation.

Les résultats expérimentaux sont en accord avec la nature bimoléculaire de l'équation de vitesse ; le caractère de pseudo-premier ordre de la constante de vitesse a été expliqué par la constance de la concentration en anion cyanure.

Cet outil cinétique a permis de mesurer des différences des réactivités entre plusieurs énones et d'éclaircir des problèmes stéréochimiques.

Les diminutions des réactivités des stéroïdes portant un groupe méthyle en position β ou γ de la fonction énone par rapport à leurs homologues non méthylés ont été expliquées par des effets stériques.

D'autre part, la différence de réactivité entre des stéroïdes qui ne diffèrent que par la topologie de leur fonction énone est due au déplacement de la double liaison lors du passage cétone $\longrightarrow$ cyanoénolate.

La testostérone et son dérivé 19-nor ne présentent pas la même stéréosélectivité lors de l'hydrocyanation sous contrôle cinétique. Ce fait incompréhensible jusqu'à présent a été élucidé par des données cinétiques.

L'élaboration de cette méthode cinétique présente donc l'intérêt d'établir des correlations peu étudiées jusqu'alors entre les structures et les réactivités des énones.

B I B L I O G R A P H I E

[1] a) J.D. ROBERTS et M.C. CASERIO, Basic Pinciples of Organic Chemistry, 2ème édition, Benjamin, Menlo Park, p. 770 (1977) ; b) C.K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, 2ème édition, Cornell University Press, Ithaca, p. 1016-1023 (1969).

[2] A. LAPWORTH, J. Chem. Soc., 85, 1214 (1904).

[3] W.J. JONES, J. Chem. Soc., 105, 1547 (1914)

[4] W. NAGATA et M. YOSHIOKA, Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds dans Organic Reactions, Wiley, New York, vol. 25, 255 (1977).

[5] J. HINE et L.A. KAPLAN, J. Am. Chem. Soc., 82, 2915 (1960)

[6] E.D. BERGMANN, D. GINSBURG et R. PAPPO, The Michaël Reaction dans Organic Reactions, Wiley, New York, 10, 179 (1959).

[7] M.J. KAMLET et D.J. GLOVER, J. Am. Chem. Soc., 78, 4556 (1956).

[8] K.T. FINELY, D.R. CALL, G.W. SOVOCOOL et W.J. HAYLES, Can. J. Chem., 45, 571 (1967).

[9] D. BETHELL, C.S. FAIRCLOUGH, R.J.E. TALBOT et R. WILKINSON, J. Chem. Soc. Perkin II, 55 (1976).

[10] Y. OGATA, M. OKANU, Y. FURUYA et L. TABUSHI, J. Am. Chem. Soc., 78, 5426 (1956).

[11] B.A. FEIT et A. ZILKHA, J. Org. Chem., 28, 406 (1963).

[12] N. FERRY et F.J. Mc QUILLIN, J. Chem. Soc., 103 (1962).

[13] P. CHAMBERLAIN et G.H. WHITHAM, J. Chem. Soc.(B), 1131 (1969).

[14] R. LUFT, S. DELATTRE et J.F. ARNAUDO, Bull. Soc. Chim. Fr., 1317 (1971).

[15] P. CHAMBERLAIN et G.H. WHITHAM, J. Chem. Soc. Perkin II, 130 (1972).

[16] R. FELLOUS, R. LUFT et M.J. VELLUTINI, Tetrahedron Letters, 3939 (1976).

[17] S.R. KRAUSS et S.G. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 103, 141 (1981).

[18] A. LAPWORTH, J. Chem. Soc., 83, 995 (1903).

[19] W.J.SVIBERLY et J.F. ROTH, J. Am. Chem. Soc., 75, 3106 (1953).

[20] W. NAGATA, M. YOSHIOKA et M. MURAKAMI, J. Am. Chem. Soc., 94 4644 (1972).

[21] W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDA, J. Org. Chem., 26, 2413 (1961).

[22] C. AGAMI, M. FADLALLAH, J. LEVISALLES et P. CAYZERGUES, Tetrahedron, 37, 3723 (1981).

[23] C. AGAMI, M. FADLALLAH, C. PUCHOT et T. RIZK, Tetrahedron, 38, 267 (1982).

[24] A.J. GORDON et R.A. FORD, The Chemist's Companion, Wiley, New York, p. 58 (1972).

[25] C. REICHARDT, Solvent Effects in Organic Chemistry, Verlag Chemie, Weinheim, p. 53 (1979).

[26] A.J. PARKER, Chem. Rev., 69, 1 (1969).

[27] C.D. RITCHE, R.E. USCHOLD, J. Am. Chem. Soc., 89, 1721 (1967).

[28] I.M. KOLTHOFF, M.K. Jr. CHANTOONI et S. BHOWMIK, J. Am. Chem. Soc., 90, 23 (1968).

[29] R.C. WEAST, Handbook of Chemistry and Physics, 51ème Ed. C.R.C. Press : Cleveland OH ; D 146 (1970).

[30] C. AGAMI, J. LEVISALLES et C.PUCHOT, J. Org. Chem., 47, 3561 (1982).

[31] F. GUIBE et G. BRAM, Bull. Soc. Chim. Fr., 933 (1975).

[32] A. LOUPY et J. SEYDEN-PENNE, Bull. Soc. Chim. Fr., 2306 (1971).

[33] A. LOUPY, Bull. Soc. Chim. Fr., 2662 (1975).

[34] A. LOUPY et J. CORSET, J. Sol. Chem., 5, 817 (1976).

[35] G.S. HAMMOND, J. Am. Chem. Soc., 77, 334 (1955).

[36] H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, 2ème édition, Benjamin, New York, p. 589 (1972).

[37] S.R. KRAUSS et S.G. SMITH, Communication personnelle.

[38] J.M. LEFOUR et A. LOUPY, Travaux inédits.

[39] E.J. COREY, J. Am. Chem. Soc., 77, 2505 (1955).

[40] R. BUCOURT, Bull. Soc. Chim. Fr., 1262 (1963).

[41] C. AGAMI, A. KAZAKOS, J. LEVISALLES et A. SEVIN, Tetrahedron, 36, 2977 (1980).

[42] E.J. COREY et R.A. SNEEN, J. Am. Chem. Soc., 78, 6269 (1956).

[43] E. TOROMANOFF, Bull. Soc. Chim. Fr., 708 (1962).

[44] W. NAGATA, M. YOSHIOKA et M. MURAKIMI, J. Am. Chem. Soc., 94, 4654 (1972).

[45] W. NAGATA, M. YOSHIOKA et T. TERASAWA, J. Am. Chem. Soc., 94, 4672 (1972).

[46] R. BUCOURT, N.C. COHEN et G. LEMOINE, Bull. Soc. Chim. Fr., 903 (1975).

[47] E. TOROMANOFF, Tetrahedron, 36, 2809 (1980).

[48] H.E. JOHNSON et D.G. CROSBY, J. Org. Chem., 27, 2205 (1962).

[49] B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET, Bull. Soc. Chim. Fr., 2947 (1966).

[50] R. VILLOTI, H.J. RINGOLD et C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 82, 5488 (1960).

[51] P. FRANCOIS, A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. Fr., 2588 (1965).

[52] C.S. MARVEL et C.L. LEVESQUE, J. Am. Chem. Soc., 60, 280 (1938).